

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年3月13日 (13.03.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/020719 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 417/04, 417/14,
A61K 31/5415, A61P 1/00, 9/00, 9/08, 9/10, 13/12, 17/00,
19/00, 19/02, 25/00, 31/00, 43/00

[JP/JP]; 〒300-2655 茨城県 つくば市 大字島名
1 0 2 9 番地 1 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08866

(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒
104-0028 東京都中央区八重洲2丁目8番7号 福岡
ビル9階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002年9月2日 (02.09.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-265743 2001年9月3日 (03.09.2001) JP
特願2002-180528 2002年6月20日 (20.06.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修
町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

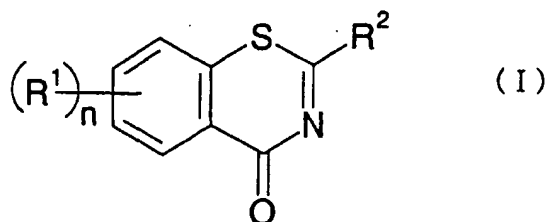
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 梶野 正博
(KAJINO, Masahiro) [JP/JP]; 〒561-0802 大阪府 豊
中市 曾根東町1丁目10番24-205号 Osaka
(JP). 河田 彰 (KAWADA, Akira) [JP/JP]; 〒300-1216 茨
城県 牛久市 神谷2丁目4-9 Ibaraki (JP). 中山 豊
(NAKAYAMA, Yutaka) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つ
くば市 松代3丁目12番地1 武田松代レジデンス
508号 Ibaraki (JP). 木村 温英 (KIMURA, Haruhide)

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 1,3-BENZOTHAZINONE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 1, 3-ベンゾチアジノン誘導体および用途



(57) Abstract: Compounds represented by the following
general formula (I) or salts thereof: (I) wherein R¹ represents
hydrogen, halogeno, hydroxy, nitro, optionally halogenated
alkyl, optionally substituted alkoxy, acyl or optionally
substituted amino; R² represents pyridyl, furyl, thienyl,
pyrolyl, quinolyl, pirazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl,
indolyl, tetrahydroquinolyl or thiazolyl, each optionally
substituted; and n is 1 or 2; and preventives/remedies, which
contain the compounds of the general formula (I) and have a
high safety and favorable effects of inhibiting cell death and

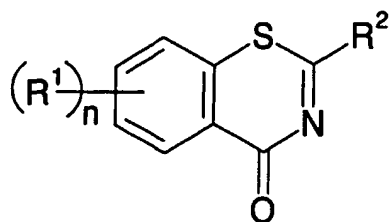
binding to MIF, for heart diseases, neurodegenerative diseases, brain vascular diseases, central nerve infections, traumatic diseases,
demyelinating diseases, bone/joint diseases, kidney diseases, liver diseases, myelodysplastic syndrome, AIDS, cancer, etc.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、式 (I)



〔式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルコキシ、アシルまたは置換基を有していてもよいアミノ、 R^2 はそれぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリル、 n は1または2を示す。〕で表される化合物またはその塩を提供する。また、本発明は、式 (I) の化合物を含有する、安全で、優れた細胞死抑制作用、MIF結合作用を有する心疾患、神経変性疾患、脳血管疾患、中枢神経感染症、外傷性疾患、脱髄疾患、骨・関節疾患、腎疾患、肝疾患、骨髓異形成疾患、エイズ、癌などの予防・治療剤を提供する。

明細書

1, 3-ベンゾチアジノン誘導体および用途

技術分野

- 5 本発明は医薬として有用な新規1, 3-ベンゾチアジノン誘導体、その製造法および用途に関する。

関連技術

- 10 アポトーシスは、生体の発生過程での形態、組織の形成、ホメオスタシスの維持、生体の防御などに深く関わり、個体の生命維持に重要な役割を持つ細胞の死である。遺伝子によって制御されたこの死の過程が、先天的または後天的に障害されると、アポトーシスが過剰に誘発または抑制され、様々な臓器の機能障害を引き起こして病気に至る（最新医学 第54巻、825頁、1999年）。

- 15 近年、種々の心疾患の発症または進展に、アポトーシスが深く関わっていることが明らかとなってきた（The New England Journal of Medicine 第341巻、759頁、1999年）。哺乳動物の心臓においては、心筋細胞は最終分化した細胞であり、増殖能を失っているといわれており、心筋細胞がアポトーシスを起こして脱落すると、生き残った心筋細胞のみで心臓の収縮機能を維持しなければならなくなる。従って、心臓の収縮機能維持に必要な閾値を超えて心筋細胞の脱落が起こると、心機能に異常をきたし、疾患へと進行するものと考えられている。実際、動物を用いた種々の心不全モデルやヒト心不全患者では、心筋細胞のアポトーシスが観察されており、アポトーシスによる心筋細胞の消失・脱落が心不全の発症や進展に関わっている可能性が指摘されている（The New England Journal of Medicine 第335巻、1182頁、1996年）。また、ヒト心不全患者の心筋細胞では、20 アポトーシス抑制因子Bcl-2の過剰発現が認められ、これが心不全の代償機構である可能性が示されている（The New England Journal of Medicine 第336巻、1131頁、1997年）ことが、アポトーシス誘発性受容体として知られるFas受容体の膜貫通部分が欠損した可溶性Fas（sFas；アポトーシス抑制活性を有する）の血漿中の濃度が、基礎疾患に無関係にNYHA（New York Heart

- Association Functional Class) 分類の重症度に比例して有意に上昇することから、血漿 s F a s 濃度の上昇が、心不全時のアポトーシスの亢進を抑制する代償性機序と考えられる (Journal of the American College of Cardiology 第29巻、1214頁、1997年) ことが知られている。拡張型心筋症 (congestive
- 5 cardiomyopathy) を起こした心臓では、正常人に比べて、アポトーシスの指標の一つと考えられる Deoxyribonuclease I (DNase I) を7倍以上含有する (Journal of Molecular & Cell Cardiology 第28巻、95頁、1996年) ことも知られている。

- 次に、臓器レベルでみると、ヒトの心疾患では心筋の機能が低下し、心筋の収
- 10 縮不全によって生命の維持を危うくする状況がしばしば発生する。心不全の発症に繋がる異常としては、心筋の障害、心臓ポンプ機能の異常、高血圧などによる圧負荷、急性腎炎などによる容量負荷、これらによってもたらされる血液の拍出不全などがあげられる。これらに対し、交感神経系、内分泌系などが一体となった代償機序が作動し、心筋細胞の肥大を伴う心肥大へと発展する。しかし、これ
- 15 らの異常が単独または複合して持続的・慢性的に生起した場合、肥大した心筋細胞に十分な血液が供給されず、心筋細胞のアポトーシスなどによる脱落が生じ、代償機序が破綻して、心筋収縮不全などの心筋障害、拍出量の低下、臓器循環障害、静脈鬱血、体液貯留などを伴う心不全症候群に陥る。

- 現在、心不全症候群の治療には、強心薬としてジゴキシンなどの強心配糖体、
- 20 ドブタミンなどの交感神経作動薬、アムリノンなどのホスホジエステラーゼ阻害薬が、血管拡張薬としてヒドララジン、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬などが、また、拡張型心筋症の治療にはβブロッカーなどが使用されている。

- 一方、Chemical Abstracts 51:17927gには、1, 3-ベンゾチアジノンの2位
- 25 がピリジルで置換されている化合物が報告されているものの、その作用については報告されていない。

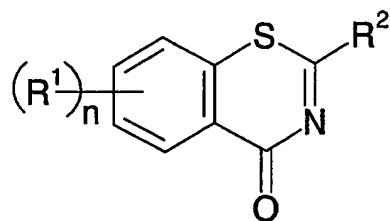
また、本出願人の先願に係るWO 02/18356号公報には、心筋細胞アポトーシス抑制作用を有する1, 3-ベンゾチアジノン化合物が開示されている。

従来使用されている心不全症候群の治療薬は十分な効果をあげていない。その

ため、心不全症候群に対する予防・治療に優れた安全な薬剤が望まれている。

発明の開示

- 本発明者は、心筋細胞のアポトーシスの抑制を図ることは、心不全症候群の予
 5 防及び治療に有効と考え、種々検討した結果、1, 3-ベンゾチアジノン骨格の
 2位に、それぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、ピロ
 リル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルまたはインドリルを
 有していることに化学構造上の特徴を有する、式



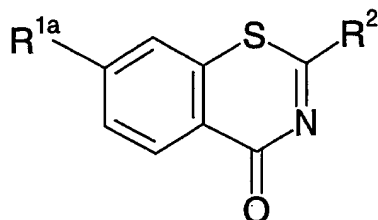
- 10 [式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン化され
 ていてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルコキシ、アシルまたは置
 換基を有していてもよいアミノ、
 R²はそれぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、ピロリ
 ル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、テトラ
 15 ヒドロキノリルまたはチアゾリル、
 nは1または2を示す。] で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（I）
 と略称することがある〕を初めて合成し、かつこの化合物（I）が予想外にもそ
 の特異的な化学構造に基づいて優れた細胞死抑制作用や、マクロファージ遊走阻
 止因子に結合する能力を有し、さらに心不全症候群などに対する予防治療用医薬
 20 として優れた性質を有することを見い出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 〔1〕化合物（I）、
 〔2〕R²がそれぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、
 25 ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルまたはインドリ

ルである前記〔1〕記載の化合物（I）、

〔3〕式



〔式中、R^{1a}は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいアルキルまたはハロゲン化されていてもよいアルコキシ、R²は前記〔1〕記載と同意義を示す。〕で表される前記〔1〕記載の化合物、

〔4〕R¹がハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルコキシ、アシルまたは置換基を有していてもよいアミノである前記〔1〕記載の化合物（I）、

10 〔5〕R¹が水素原子である前記〔1〕記載の化合物（I）、

〔6〕置換基を有していてもよいピリジルが置換基を有するピリジルである前記〔1〕記載の化合物（I）、

〔7〕R¹が水素原子のとき、置換基を有していてもよいピリジルが置換基を有するピリジルである前記〔1〕記載の化合物（I）、

15 〔8〕R¹がハロゲン原子である前記〔1〕記載の化合物（I）、

〔9〕R²が置換基を有していてもよいピリジルである前記〔1〕記載の化合物（I）、

〔10〕R²が置換基を有するピリジルである前記〔1〕記載の化合物（I）、

〔11〕R²が置換基を有していてもよい2-または4-ピリジルである前記

20 〔1〕記載の化合物（I）、

〔12〕R²がそれぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリルである前記〔1〕記載の化合物（I）、

〔13〕R²が（i）ハロゲン原子、

25 （2）（i）ハロゲン原子、（ii）ヒドロキシ、（iii）カルボキシ、（iv）シア

- ノ、(v) カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、(vii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、(viii) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、(ix) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、
- (x) (a) カルボキシを有していてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル、
- 5 (b) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (c) C_{6-10} アリールスルホニルから選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいカルバモイル、(xi) カルボキシを有していてもよい5または6員飽和環状アミノ-カルボニル、(xii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(xiii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、
- 10 (xiv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、(xv) C_{7-12} アラルキルチオ、(xvi) C_{7-12} アラルキルスルフィニル、(xvii) C_{7-12} アラルキルスルホニル、(xviii) 5または6員芳香族複素環-チオ、(xix) (a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、
- (c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(d) C_{6-10}
- 15 アリール-カルボニル、(e) チエニルカルボニル、(f) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(g) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(h) C_{1-6} アルキルスルホニル、(i) C_{6-10} アリールスルホニル、
- (j) ジ- C_{1-6} アルキルホスホノ、(k) ジ- C_{1-6} アルキルチオホスホノおよび
- (l) C_{6-10} アリール-カルバモイルから選ばれる1~2個の置換基を有して
- 20 いてもよいアミノ、(xx) フタルイミド、(xxi) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、(xxii) 5または6員芳香族複素環基、(xxiii) C_{1-6} アルキルを有していてもよいホスホノ、(xxiv) (a) C_{7-12} アラルキル、(b) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリールおよび (c) ヒドロキシから選ばれる1~2個の置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノおよび (xxv) 5ないし
- 25 7員環状アミノ-カルボニルから選ばれる1~5個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、
- (3) カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルケニル、
- (4) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{6-10} アリール、

- (5) C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、フタルイミド、ジ- C_{1-6} アルキルスルホンアミドおよびジ- C_{1-6} アルキルアミノメチレンスルホンアミドから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、
- (6) C_{1-6} アルキルチオを有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ、
- 5 (7) C_{7-12} アラルキルオキシ、
- (8) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、カルバモイルおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、
- (9) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、カルバモイルおよび
- 10 C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、
- (10) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、
- 15 (11) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールチオ、
- (12) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-10} アリールスルフィニル、
- (13) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニル、
- (14) カルボキシ、
- 20 (15) C_{1-6} アルコキシカルボニル、
- (16) C_{7-12} アラルキルチオ、
- (17) C_{7-12} アラルキルスルフィニル、
- (18) C_{7-12} アラルキルスルホニル、
- (19) C_{1-6} アルキル、 C_{7-12} アラルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、
- 25 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-10} アリールカルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニルおよびモノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルから選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいアミノ、

(20) (i) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール、(ii) C_{7-12} アラルキル、(iii) ヒドロキシ、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルまたはカルボキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル、(v) オキソ、(vi) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(vii) C_{6-10} アリール-カルボニルおよび (viii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ、

(21) (i) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミドおよびヒドロキシから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) C_{7-12} アラルキルおよび (iii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル、
 (22) 5 ないし 7 員環状アミノ-カルボニル、
 (23) C_{1-6} アルキルを有していてもよい 5 または 6 員芳香族複素環基、
 (24) シアノ、
 (25) C_{1-6} アルキルを有していてもよい 5 ないし 10 員芳香族複素環基-チオ、
 (26) C_{1-6} アルキルカルボニル、および
 (27) オキソから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基をそれぞれ有しているピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリルである前記 [1] 記載の化合物 (I)、

[14] R^2 が、(1) ハロゲン原子、
 (2) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、5 または 6 員飽和環状アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル-カルバモイル、 C_{6-10} アリールスルホニル-カルバモイル、および 5 ないし 7 員環状アミノ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(3) カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{2-}

- 6 アルケニル、
 - (4) C_{6-10} アリール、
 - (5) C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、フタルイミド、ジ- C_{1-6} アルキルスルホンアミドおよびジ- C_{1-6} アルキルアミノメチレンスルホンアミドから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、
 - (6) C_{1-6} アルキルチオを有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ、
 - (7) C_{7-12} アラルキルオキシ、
 - (8) モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、
- 10 (9) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、
 - (10) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、
 - (11) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから
- 15 選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールチオ、
 - (12) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-10} アリールスルフィニル、
 - (13) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニル、
 - (14) カルボキシ、
 - (15) C_{1-6} アルコキシカルボニル、
- 20 (16) C_{7-12} アラルキルチオ、
 - (17) C_{7-12} アラルキルスルフィニル、
 - (18) C_{7-12} アラルキルスルホニル、
 - (19) C_{1-6} アルキル、 C_{7-12} アラルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{6-10} アリール
- 25 -カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニルおよびモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいアミノ、
 - (20) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{6-10} アリールカルボニルおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから

選ばれる置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、

(21) (i) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、アミノおよび C_{1-6} アルコキシカルボキサミドから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(ii) C_{7-12} アラルキルおよび (iii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル、

(22) 5ないし7員環状アミノカルボニル、

(23) C_{1-6} アルキルを有していてもよいピリジル、チエニル、フリル、ピラゾリルまたはオキサゾリル、および

(24) オキシから選ばれる1~3個の置換基を有している、N-オキシド化されていてもよいピリジルである前記〔1〕または〔3〕記載の化合物(I)、

〔15〕 R^2 が(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルおよびカルボキシ- C_{1-6} アルキルから選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいアミノ、

(3) C_{1-6} アルキルスルホニル、および(4) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキルチオから選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいフリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリルである前記〔1〕記載の化合物(I)、

〔16〕 R^2 が、(1) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルオキシから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(2) カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{2-6} アルケニル、

(3) モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、

(4) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、

(5) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキ

ルスルホニル、

(6) C_{7-12} アラルキルチオ、

(7) C_{7-12} アラルキルスルフィニル、

(8) C_{7-12} アラルキルスルホニル、

- 5 (9) (i) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) C_{7-12} アラルキルおよび(iii) モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイルおよび

(10) 5ないし7員環状アミノ-カルボニルから選ばれる1~2個の置換基を有

- 10 しているピリジルである前記〔1〕記載の化合物(I)、

〔17〕 R^1 が、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) ヒドロキシ、(4) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(5) カルボキシ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルおよび C_{6-10} アリールから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(6) C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(7)

- 15 C_{3-6} シクロアルキル-カルバモイル、(8) 5または6員飽和環状アミノ-カルボニルまたは(9) カルボキシである前記〔1〕記載の化合物(I)、

〔18〕 R^1 が水素原子またはハロゲン原子である前記〔16〕記載の化合物(I)、

- 〔19〕 R^1 がハロゲン原子または水素原子、 R^2 が C_{1-6} アルキル、カルボキシ- C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルから選ばれる1~2個の置換基を有しているピリジルである前記〔1〕記載の化合物(I)、
- 20

〔20〕3-[6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] プロピオン酸、

- 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-メチル-2-ピリジル] プロピオン酸、
- 25

3-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル] プロピオン酸、

3-[6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] プロピオン酸、

- 3- [2-メチル-6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル] プロピオン酸、
- 3- [2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-6-メチル-4-ピリジル] プロピオン酸またはそれらの塩、
- 5 [21] マクロファージ遊走阻止因子に結合する能力を有する前記〔1〕記載の化合物(I)、
- [22] 前記〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する医薬、
- [23] 細胞死抑制剤または細胞保護剤である前記〔22〕記載の医薬、
- 10 [24] アポトーシス抑制剤である前記〔22〕記載の医薬、
- [25] 心筋細胞死抑制剤である前記〔23〕記載の医薬、
- [26] 細胞死に起因する疾患の予防・治療剤である前記〔22〕記載の医薬、
- [27] マクロファージ遊走阻止因子に起因する疾患の予防・治療剤である前記〔22〕記載の医薬、
- 15 [28] 循環器系疾患、骨・関節疾患、感染症疾患、炎症性腸疾患または腎疾患の予防・治療剤である前記〔22〕記載の医薬、
- [29] 哺乳動物に対して、前記〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患、骨・関節疾患、感染症疾患、炎症性腸疾患または腎疾患の予防・治療方法、
- 20 [30] 循環器系疾患、骨・関節疾患、感染症疾患、炎症性腸疾患または腎疾患の予防・治療剤を製造するための、前記〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用などに関する。

発明を実施するための最良の形態

- 25 上記式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルコキシ、アシルまたは置換基を有していてもよいアミノを示す。

R^1 で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

R^1 で示される「ハロゲン化されていてもよいアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよいアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキルなど）などが挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

R^1 で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ」の「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの C_{1-8} アルコキシなどが挙げられる。

R^1 で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ」の「置換基」としては、後述の R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」などが、1ないし3個置換可能な位置に用いられる。

R^1 で示される「アシル」としては、例えば、式： $-(C=O)-R^3$ 、 $-(C=O)-OR^3$ 、 $-(C=O)-NR^3R^4$ 、 $-(C=S)-NHR^3$ 、 $-SO-R^5$ 、 $-SO_2-R^5$ または $-SO_2-NHR^3$ [式中、 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、 R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキル、 R^5 は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す] で表されるアシルなどが挙げられる。

前記式中、 R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど）などが挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

「アルキル」としては、例えば C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが好ましい。

「アルケニル」としては、例えば C_{2-6} アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニルなど）などが好ましい。

「アルキニル」としては、例えば C_{2-6} アルキニル（例、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニルなど）などが好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えば C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）などが好ましい。

「アリール」としては、例えば C_{6-14} アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなど）などが好ましい。

「アラルキル」としては、例えば C_{7-16} アラルキル（例、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど）などが好ましい。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル（例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキ

- シ (例、エトキシカルボニルメチルオキシなど)、ヒドロキシ、 C_{6-14} アリールオキシ (例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなど)、 C_{7-16} アラルキルオキシ (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど)、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、 C_{6-14} アリールチオ (例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなど)、 C_{7-16} アラルキルチオ (例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノなど)、モノ- C_{6-14} アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ジ- C_{6-14} アリールアミノ (例、ジフェニルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、 C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなど)、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニルなど)、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、5ないし6員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなど)、カルバモイル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、 C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど)、5ないし6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど)、

- ルカルバモイルなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、 C_{6-14} アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノなど)、 C_{6-14} アリー
- 5 ル-カルボニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(例、フェニルス
- 10 ルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシなど)、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニル
- 15 オキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコ
- 20 チノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、
- 25 2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニルなど)、スルホなどが挙げられる。

該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換

基は同一または異なっているもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよいアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキルなど）などが挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{2-6} アルケニル（例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなど）などが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{2-6} アルキニル（例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなど）などが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ」としては、例えば1な

いし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{1-8} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）などが挙げられる。具体例としては、例えばメ
5 トキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば1
10 ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど）などが挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロ
15 ピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘ
20 テロ原子を含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロアゼピン-1-イルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、
25 ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、 C_{6-14} アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなど）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、

4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニルなど)、オキソなどが1ないし3個挙げられる。

R³で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環または3環式）複素環、好ましくは (i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環または (iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。

上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフエン、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾールなどが挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環または2環式）複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニルなどの芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などである。

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基等がさらに好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記

R³で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっている。5

R⁴で示される「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば前記R³で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ挙げられる。10

R¹で示される「置換基を有していてもよいアミノ」の「置換基」としては、前記のR³で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」などが、1ないし2個挙げられる。15

R¹の具体例としては、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) ヒドロキシ、(4) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(5) カルボキシ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルおよびC₆₋₁₀アリールから選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、(6) C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(7) C₃₋₆シクロアルキル-カルバモイル、(8) 5または6員飽和環状アミノ-カルボニルなどが挙げられる。20

R¹として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいアルキル（好ましくはC₁₋₆アルキル）またはハロゲン化されていてもよいアルコキシ（好ましくはC₁₋₆アルコキシ）などが挙げられる。特に好ましくは水素原子である。25

R²はそれぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリルを示す。

R²で示される「それぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエ

- ニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インド
リル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリル」の「置換基」としては、(1)
ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(2) 置換基を有して
いてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ
5 チル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、
(3) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルケニル（例、ビニル、プロペニル、
イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセ
ン-1-イルなど）、(4) 置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール（例、フ
ェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど）、(5) 置換基を有していてもよい
10 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブ
トキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）、
(6) 置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ（例、フェニルオキシ、
1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなど）、(7) 置換基を有していても
よい C_{7-12} アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）、
15 (8) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ、エチル
チオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-
ブチルチオなど）、(9) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニ
ル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イ
ソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、
20 tert-ブチルスルフィニルなど）、(10) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アル
キルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニ
ル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、
tert-ブチルスルホニルなど）、(11) 置換基を有していてもよい C_{6-10} アリー
ルチオ（例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなど）、
25 (12) 置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルフィニル（例、フェニル
スルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなど）、
(13) 置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニル（例、フェニルス
ルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど）、(14) カ
ルボキシ、(15) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、

- メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど)、(16) 置換基を有していてもよい C_{7-12} アラルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)、(17) 置換基を有していてもよい C_{7-12} アラルキルスルフィニル(例、ベンジルスルフィニル、フェネチルスルフィニルなど)、(18) 置換基を有していてもよい C_{7-12} アラルキルスルホニル(例、ベンジルスルホニル、フェネチルスルホニルなど)、(19) 置換基を有していてもよいアミノ、(20) 置換基を有していてもよい5ないし7員(好ましくは5または6員)飽和環状アミノ(例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、イミダゾリジニルなど)、(21) 置換基を有していてもよいカルバモイル、(22) 置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ-カルボニル(例、ピロリジン-1-イルカルボニルなど)、(23) 置換基を有していてもよい5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-オキサゾリル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニルなど)、(24) 置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基-チオ(例、4-ピリジルチオ、2-ピリミジニルチオなど)、(25) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、(26) オキソ、(27) シアノなどが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。好ましくは、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである。

上記(2)～(13)、(15)～(25)に記載の「置換基」としては、例えば、

- (i) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、
 (ii) ヒドロキシ、
 (iii) カルボキシ、
 (iv) シアノ、
 (v) (a) ハロゲン原子、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) アミノ、(d) C_{1-6}

- アルコキシカルボキサミド、(e) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(f) ヒドロキシおよび (g) カルボキシから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル、メトキシエチル、2, 2-ジメトキシエチル、6, 6-ジメトキシヘキシル、メトキシカルボニルメチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、ブトキシカルボニルメチルなど)、
- (vi) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール (例、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニルなど)、
- 15 (vii) C_{7-12} アラルキル (例、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、
- (viii) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど)、
- 20 (ix) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシなど)、
- (x) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシなど)、
- (xi) カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ (例、カルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシなど)、
- 25 (xii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシカルボニルメトキシ、メトキシカルボニルエトキシ、エトキシカルボニルエトキシ、ブトキシカルボニルエトキシ、tert-ブトキシカルボニルエトキシなど)、
- (xiii) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ (例、メチルスルホニルオキシ、エチ

ルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、ブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシなど）、

(xiv) C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、

5 (xv) C_{6-10} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、ナフチルカルボニルなど）、

(xvi) C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど）、

(xvii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、

(xviii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニル（例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニルなど）、

15 (xix) 5または6員芳香族複素環-カルボニル（例、チエニルカルボニル、フリルカルボニルなど）、

(xx) カルボキシを有していてもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、カルボキシメチルカルバモイル、メトキシカルボニルメチルカルバモイル、カルボキシメチル（メチル）カルバモイルなど）、

(xxi) カルボキシを有していてもよい5または6員飽和環状アミノ-カルボニル（例、カルボキシピロリジニルカルボニルなど）、 C_{6-10} アリールアミノ-カルボニルまたは5ないし7員環状アミノ-カルボニル、

25 (xxii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルまたはモノ-もしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、メトキシカルボニルメチルチオなど）、

(xxiii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルス

- ルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、メトキシカルボニルメチルスルフィニルなど）、
- (xxiv) C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスル
- 5 ホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、メトキシカルボニルメチルスルホニルなど）、
- (xxv) C_{7-12} アラルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど）、
- (xxvi) C_{7-12} アラルキルスルフィニル（例、ベンジルスルフィニル、フェネチル
- 10 ルスルフィニルなど）、
- (xxvii) C_{7-12} アラルキルスルホニル（例、ベンジルスルホニル、フェネチルスルホニルなど）、
- (xxviii) 5 または6員芳香族複素環チオ（例、2-ピリジルチオ、3-ピリジルチオ、4-ピリジルチオなど）、
- 15 (xxix) (a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、(d) C_{6-10} アリールカルボニル、(e) チエニルカルボニル、(f) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキルカルボニル、(g) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、
- (h) C_{1-6} アルキルスルホニル、(i) C_{6-10} アリールスルホニル、(j) ジ-
- 20 C_{1-6} アルキルホスホノ、(k) ジ- C_{1-6} アルキルチオホスホノおよび(l) C_{6-10} アリールカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、トリフル
- 25 ルオロアセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ、チエニルカルボニルアミノ、3-メチルチオプロピオニルアミノ、3-メチルウレイド、3, 3-ジメチルウレイド、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、ジエチルホスホノアミノ、ジエチルチオホスホノアミノ、3-フェニルウレイド、3, 3-ジエチルウレイド、メチルカルボニルアミノ、

エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、チオフェニルカルボニルアミノ、トリフルオロメチルカルボニルアミノ、メチルチオエチルカルボニルアミノ、ジメチルアミノカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、メチルアミノカルボニルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、フェニルアミノカルボニルアミノ、チオフェニルカルボニルアミノなど）、

(xxx) (a) C_{7-12} アラルキル、(b) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリールおよび (c) ヒドロキシから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員（好ましくは 5 または 6 員）飽和環状アミノ（例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジニン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノなど）、

(xxxi) フタルイミド、

(xxxii) (a) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (b) C_{6-10} アリールスルホニルから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいカルバモイル、

15 (xxxiii) ジ- C_{1-6} アルキルスルホンアミド（例、ジメチルスルホンアミドなど）またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキレンスルホンアミド（例、ジメチルアミノメチレンスルホンアミドなど）、

(xxxiv) 5 または 6 員芳香族複素環基（例、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルなど）、

20 (xxxv) C_{1-6} アルキルを有していてもよいホスホノ（例、ホスホノ、ジエチルホスホノなど）、

(xxxvi) オキソなどが 1 ないし 3 個挙げられる。

R^2 で示される「それぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリル」は、「置換基」を、置換可能な位置に 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R^2 として好ましくは、(i) ハロゲン原子、

(2) (i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) カルボキシ、(iv) シア

- ノ、(v) カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、(vii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、(viii) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、(ix) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、
- (x) (a) カルボキシを有していてもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル、
- 5 (b) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (c) C_{6-10} アリールスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいカルバモイル、(xi) カルボキシを有していてもよい5または6員飽和環状アミノ-カルボニル、(xii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(xiii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、
- 10 (xiv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、(xv) C_{7-12} アラルキルチオ、(xvi) C_{7-12} アラルキルスルフィニル、(xvii) C_{7-12} アラルキルスルホニル、(xviii) 5または6員芳香族複素環-チオ、(xix) (a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、
- (c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、(d) C_{6-10}
- 15 アリール-カルボニル、(e) チエニルカルボニル、(f) C_{1-6} アルキルチオ- C_{1-6} アルキル-カルボニル、(g) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(h) C_{1-6} アルキルスルホニル、(i) C_{6-10} アリールスルホニル、
- (j) ジ- C_{1-6} アルキルホスホノ、(k) ジ- C_{1-6} アルキルチオホスホノおよび
- (l) C_{6-10} アリール-カルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(xx) フタルイミド、(xxi) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、(xxii) 5または6員芳香族複素環基、(xxiii) C_{1-6} アルキルを有していてもよいホスホノ、(xxiv) (a) C_{7-12} アラルキル、(b) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリールおよび (c) ヒドロキシから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノおよび (xxv)
- 20 5ないし7員環状アミノ-カルボニルから選ばれる1~5個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、
- (3) カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-}

- ₆アルケニル、
- (4) C₁₋₆アルコキシを有していてもよいC₆₋₁₀アリール、
- (5) C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、フタルイミド、ジ-
C₁₋₆アルキルスルホンアミドおよびジ-C₁₋₆アルキルアミノメチレンスルホ
5 ンアミドから選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、
- (6) C₁₋₆アルキルチオを有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ、
- (7) C₇₋₁₂アラルキルオキシ、
- (8) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、カルバモイルおよ
びC₁₋₆アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆
10 アルキルチオ、
- (9) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、カルバモイルおよ
びC₁₋₆アルコキシ-カルボニルを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニ
ル、
- (10) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシおよびC₁₋₆アルコ
15 キシ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホ
ニル、
- (11) ハロゲン原子、C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシ-カルボニルから
選ばれる置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールチオ、
- (12) C₁₋₆アルキルを有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルフィニル、
- 20 (13) C₁₋₆アルキルを有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル、
- (14) カルボキシ、
- (15) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、
- (16) C₇₋₁₂アラルキルチオ、
- (17) C₇₋₁₂アラルキルスルフィニル、
- 25 (18) C₇₋₁₂アラルキルスルホニル、
- (19) C₁₋₆アルキル、C₇₋₁₂アラルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、
C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキ

- ル、カルボキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-10} アリー
ル-カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、チエニルカルボニル、フ
リルカルボニルおよびモノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルから
選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいアミノ、
- 5 (20) (i) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリール、(ii) C_{7-12} アラ
ルキル、(iii) ヒドロキシ、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルまたはカル
ボキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル、(v) オキソ、(vi) C_{1-6} アルキ
ル-カルボニル、(vii) C_{6-10} アリール-カルボニルおよび(viii) C_{1-6} ア
ルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよい5ないし7員飽和
- 10 環状アミノ、
- (21) (i) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ-カ
ルボキサミドおよびヒドロキシから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6}
アルキル、(ii) C_{7-12} アラルキルおよび(iii) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキ
ルアミノ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル、
- 15 (22) 5ないし7員環状アミノ-カルボニル、
- (23) C_{1-6} アルキルを有していてもよい5または6員芳香族複素環基、
- (24) シアノ、
- (25) C_{1-6} アルキルを有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基-チオ、
- (26) C_{1-6} アルキルカルボニル、および
- 20 (27) オキソから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有しているピリジル、
フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジ
ニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリル（好ましくはピリジ
ルさらに好ましくは2-または4-ピリジル）などが挙げられる。該ピリジルは、
N-オキシド化されていてもよい。
- 25 また、 R^2 としては、(1) C_{1-6} アルキルチオ、(2) C_{1-6} アルキルスルフ
イニル、(3) C_{1-6} アルキルスルホニル、および(4) C_{1-6} アルコキシ-カル
ボニルもしくはカルボキシを有していてもよい C_{1-6} アルキルを1または2個有
していてもよいアミノから選ばれる置換基を有しているピリダジニルまたはピラ

ジニルなども挙げられる。

- また、 R^2 としては、(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルおよびカルボキシ- C_{1-6} アルキルから選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいアミノ、(3) C_{1-6} アルキルスルホニル、および(4) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキルチオから選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいフリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリルなども挙げられる。

- さらに好ましくは、 R^2 は、(1) C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルオキシから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、(2) カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルケニル、(3) モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(4) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、(5) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、(6) C_{7-12} アラルキルチオ、(7) C_{7-12} アラルキルスルフィニル、(8) C_{7-12} アラルキルスルホニル、(9) (i) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) C_{7-12} アラルキルおよび(iii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイルおよび(10) 5ないし7員環状アミノカルボニルから1ないし3個選ばれる置換基をそれぞれ有しているピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリル(好ましくはピリジル、さらに好ましくは2-または4-ピリジル)などが挙げられる。該ピリジルは、N-オキシド化されていてもよい。

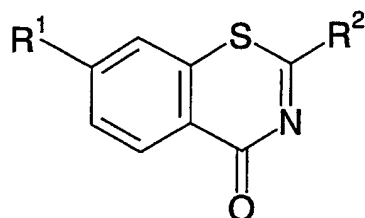
R^2 として、さらに好ましくは、(1) カルボキシおよび/またはヒドロキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル、および(2) C_{1-6} アルキルスルホニルか

ら選ばれる置換基を1～2個を有しているピリジル（好ましくは2-または4-ピリジル）などが挙げられる。

R^2 の置換位置としては、5位、6位または7位が好ましい。

- 化合物（I）の例として、（1） R^1 がハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、
- 5 ハロゲン化されていてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルコキシ、アシルまたは置換基を有していてもよいアミノ； R^2 がそれぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリル； n が1または2である化合物、
- 10 （2） R^1 が水素原子； R^2 がそれぞれ置換基を有するピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリルである化合物などが挙げられる。

化合物（I）の例として、式



- 15 [式中、 R^1 および R^2 は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩が挙げられる。 R^1 として、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいアルキルまたはハロゲン化されていてもよいアルコキシなどである。

- 本発明において特に好ましい化合物としては、例えば3-[6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸、
- 20 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-メチル-2-ピリジル]プロピオン酸、3-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸、3-[6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸、3-[2-メチル-6-(4-オキソ-4H-
- 25

1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル] プロピオン酸、3-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-6-メチル-4-ピリジル] プロピオン酸またはそれらの塩である。

- 化合物(I) およびその中間体の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、
- 5 有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、
- 10 酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。
- 20 このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、
- 25 酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

化合物(I) は水和物および非水和物の何れであってもよい。該水和物としては、例えば、0.5水和物、1水和物、1.5水和物および2水和物などが挙げられる。

化合物（I）が光学活性体の混合物（ラセミ体）として得られる場合には、自体公知の光学分割手段により目的とする（R）体、（S）体に分離することができる。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノがアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物〔例、化合物（I）のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など〕、化合物（I）のヒドロキシがアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物〔例、化合物（I）のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など〕、または、化合物（I）のカルボキシがエステル化、アミド化された化合物〔例、化合物（I）のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など〕などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

化合物（I）の製造法について以下に述べる。

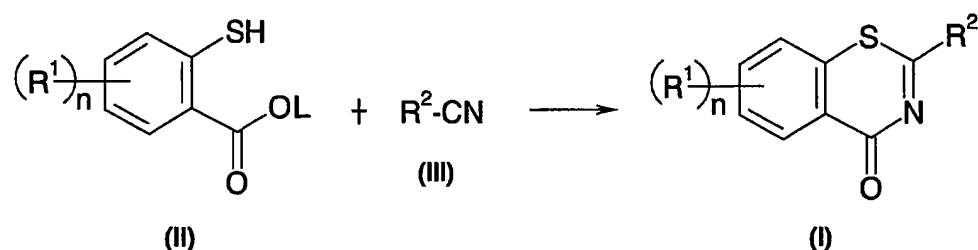
化合物（I）は、下記の反応式1で示される方法またはそれに準じた方法など

により得られる。

以下の反応式 1 中の化合物の各記号は、前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物 (I) の塩と同様のものなどが挙げられる。

5

反応式 1



化合物 (I) は化合物 (II) と化合物 (III) とを反応させることにより得られる。

化合物 (II) 中、L は水素原子または脱離基を示す。脱離基としては、例えば
10 アルキルなどが挙げられる、

本反応は、塩基の存在下に行ってもよい。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 0.4 ないし 2 モル、好ましくは約 0.8 ないし 1.2 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 1 ないし 2.5 モル、好ましく
15 しくは約 1 ないし 1.5 モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、
などの塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基類、ピリジン、
ルチジンなどの芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、
トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、
20 N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、
N-メチルモルホリンなどの第 3 級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム
などのアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピル
アミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類、ナトリウムメト
キシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキ

シド類などが挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば芳香族アミン類、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミ
5 ド類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。中でも好ましくは、ピリジン、トルエンなどである。例えば、ピリジン中で反応を行う場合は、必ずしも塩基は必要ではない。

反応温度は、通常約100ないし150℃、好ましくは120ないし130℃である。使用する溶媒の沸点で反応時間は通常約3時間ないし72時間、好まし
10 くは約8ないし24時間である。

本反応は、好ましくは、使用する溶媒の沸点で還流下に行う。

化合物 (II) は、市販されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。例えば、化合物 (II) に相当するアントラニル酸より、公知の方法（例、ジャー
15 ナル オブ オーガニック ケミストリー、第18巻、1380頁、1953年等）に従い、あるいは、化合物 (II) に相当するサリチル酸より、公知の方法（例、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー、第31巻、3980頁、1966年等）に従い、目的とする化合物 (II) を得る。

化合物 (III) は、市販されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。例えば、化合物 (III) 中、 R^2 が置換基を有していなくてもよいピリジルである場合、化合物 (III) に相当するピリジン誘導体より、公知の方法（例、ジャー
20 ナル オブ オーガニック ケミストリー、第48巻、1375頁、1983年；シンセシス、第316巻、316頁、1983年等）に従い、化合物 (III) を
25 得る。

前記反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

- アミノの保護基としては、例えばホルミルまたはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラ
- 5 キルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチルもしくはフタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし3個である。
- 10 カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、2-トリメチルなど）、フェニル、トリチルもしくはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど）、 C_{6-10} アリール（例えば、フェニル、ナ
- 15 フチルなど）などが用いられ、置換基の数は1ないし3個である。
- ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、 C_{7-11} アラ
- 20 ルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-11} アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原
- 25 子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチルなど）、 C_{7-11} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 C_{6-10} アリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）、ニトロなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いら

れ、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法または還元反応が用いられる。

- 5 いずれの場合にも、さらに所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせることで行うことにより化合物(I)を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年(丸善出版)などに記載の方法が採用される。

- 10 前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが挙げられる。

- 15 前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等が挙げられる。

前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

- 20 前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。

- 25 上記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。

化合物(I)が、コンフィギュレーショナル アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物

(I) がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体およびR体に分離することができる。

化合物(I)に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

- 5 本発明の化合物(I)は、動物とりわけ哺乳動物(例、ヒト、サル、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス等)に対して優れた細胞死抑制作用(例、アポトーシス抑制作用、心筋細胞抑制作用など)を有し、毒性は低い。さらに本発明の化合物(I)は、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)に結合する能力を有し、例えば、酸化ストレスによる細胞死、血清除去による細胞死、増殖因子の欠乏による細胞死、HMG-CoA還元酵素阻害薬による細胞死、抗がん剤による細胞死、NOによる細胞死、アミロイドβ蛋白質による細胞死などを抑制する。例えば、種々の原因により心筋細胞に誘発されるアポトーシスは、心筋からの心筋細胞の脱落として観察され、これは心機能へ悪影響を及ぼすため、心筋細胞アポトーシス抑制作用を有する化合物は、心筋細胞の脱落による心機能への悪影響を未然に防ぐことができる。また、本発明の化合物(I)は、腫瘍増殖抑制作用、血管新生阻害作用なども有する。
- 10
- 15

- これより、化合物(I)は、安全な医薬品として有用であり、例えば、心疾患〔例、心筋症(例、拡張型心筋症(congestive cardiomyopathy)、肥大型閉塞性心筋症(hypertrophic obstructive cardiomyopathy)、肥大型非閉塞性心筋症(hypertrophic cardiomyopathy)、特発性心筋症(idiopathic cardiomyopathy)、収縮性心筋症(constrictive cardiomyopathy)、糖尿病性心筋症(diabetic cardiomyopathy)など)、心不全(例、慢性心不全(chronic heart failure)、慢性うっ血性心不全(chronic congestive heart failure)、急性心不全(acute heart failure)、心代償不全(cardiac decompensation)、左心不全(left cardiac failure)、右心不全(right heart failure)、うっ血性心不全(congestive heart failure)、急性うっ血性心不全(acute congestive heart failure)、代謝性心不全心(metabolic heart failure)、拡張型心不全(congestive heart failure)、高拍出性心不全(high output heart failure)、低拍出性心不全(low output heart failure)、難治性心不
- 20
- 25

- 全 (intractable heart failure)、筋梗塞予後不全など)、狭心症、心筋梗塞など)、神経変性疾患〔例、パーキンソン病、アルツハイマー病、トリプレットリピート病 (例、ハンチントン病、脊髄小脳失調症I型、Machado-Joseph病、齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症など)、プリオン病 (例、クロイツフェルトーヤコブ病、狂牛病など)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、小脳変性、色素性網膜炎など)、脳血管疾患 (例、脳梗塞など)、中枢神経感染症 (例、HIV脳炎、細菌性髄膜炎など)、外傷性疾患 (例、脊髄損傷、脳損傷など)、脱髄疾患 (例、多発性硬化症など)、骨・関節疾患 (例、骨粗鬆症、変形性関節症、リウマチなど)、腎疾患 (例、虚血性急性腎不全、溶血性尿毒症症候群、急性尿細管壊死、水腎症、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、移植拒絶腎など)、肝疾患 (例、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎など)、骨髓異形成疾患 (例、再生不良性貧血など)、エイズ、動脈硬化症、糖尿病、肺高血圧症、敗血症、炎症性腸疾患、自己免疫性疾患 (例、全身性エリテマトーデス、アトピー性皮膚炎など)、移植臓器の拒絶時の障害、癌 (例、大腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、肝臓癌、胆道癌、脾臓癌、腎癌、膀胱癌、子宮癌、精巣癌、甲状腺癌、膵臓癌、脳腫瘍、血液腫瘍など) などの予防・治療剤として有用である。
- 5
10
15

- 化合物 (I) を上記の予防および (または) 治療剤として使用する場合、自体公知の方法に従い、経口投与または非経口投与のいずれも可能であり、薬学的に許容される担体と混合し、通常、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤など固形製剤として経口投与されるか、静脈内、皮下、筋肉内などに注射剤、坐薬または舌下錠などとして非経口投与される。また、舌下錠、マイクロカプセル等の徐放製剤として、舌下、皮下および筋肉内などに投与してもよい。
- 20

- 化合物 (I) の投与量は、投与対象、投与ルート、症状によっても異なり、特に限定されないが、例えば心不全の治療の目的で成人患者に経口投与する場合、通常1回量として、約0.001ないし10mg/kg、好ましくは0.001ないし0.2mg/kg、さらに好ましくは、0.001ないし0.02mg/kg程度であり、これらの服用量を症状に応じて1日約1ないし3回程度投与するのが望ましい。
- 25

化合物 (I) の本発明の医薬中の含有量は、医薬組成物全体の約0.01ない

し100重量%である。

上記薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

上記賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。上記滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。上記結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。上記崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。上記溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。上記溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。上記懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。上記等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。上記緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられ

る。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。上記防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。上記抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、

5 アスコルビン酸などが挙げられる。

化合物（I）に、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、自体公知の方法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とすることができる。その際必要により自体公知の方法により凍結乾燥物とすることも可能である。

本発明化合物を例えばヒトに投与する場合は、それ自体あるいは適宜の薬理学的
10 に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、医薬組成物として経口的または非経口的に安全に投与することができる。

上記医薬組成物としては、経口剤（例、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤）、注射剤、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）などが挙げられる。

15 これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

化合物（I）は分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、
20 プロピルパラベン、ベンジルアルコールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどに溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

25 経口投与製剤とするには、自体公知の方法に従い、化合物（I）を、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 600

0など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、
5 ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F 68、セルロースアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。腸溶性製剤とする場合、腸溶相と薬剤含有相との間に両相の分離を目的として、自体公知の方法により中間相を設けることもできる。

外用剤とするには、自体公知の方法に従い、化合物（I）またはその塩を固状、半固状または液状の外用投与剤とすることができる。例えば、上記固状のものとしては、化合物（I）またはその塩をそのまま、あるいは賦形剤（例、グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合して粉状の組成物とする。上記液状のものとしては、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とする。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらはいずれも、pH調節剤（例、炭酸、
15 リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを加えてもよい。

例えば坐剤とするには、自体公知の方法に従い、化合物（I）を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、
25

例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

化合物（I）と併用して投与することが可能な薬物としては、例えば、以下のものが挙げられるが、各薬物は、経口的に又は非経口的に（例えば、経鼻剤、注射剤、坐剤等として）投与してもよく、また、各薬物を一つの製剤に配合してもよいが、各薬物を薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、別々にあるいは同時に投与してもよい。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することもできるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差を
5
10
15
20
25

化合物（I）との併用により、相乗効果が得られる薬物の例としては、例えば、強心薬（例、ジゴキシン等の強心配糖体、ドパミン、ドブタミンなどの β 作動薬、アムリノン、ミルリノンなどのホスホジエステラーゼ阻害薬）；抗不整脈（例、ジソピラミド、リドカイン、プロカインアミドなどのクラスI抗不整脈薬、アミオダロン、ソタロールなどのクラスIII抗不整脈薬、プロプラノロールなどの β ブロッカー）；血管拡張薬（例、カプトプリル、エナラプリルなどのアンジオテンシン変換酵素阻害薬、ニトロプルシド、二硝酸イソソルビドなどの亜硝酸薬、ベラパミル、ジルチアゼム、ニカルジピン、ニフェジピンなどのカルシウム受容体拮抗薬、ロサルタン、カンデサルタンなどのアンジオテンシンII受容体拮抗薬；利尿薬（例、フロセミド、フメタニドなどのループ利尿薬、クロロチアジド、ベンドロフルアジドなどのサイアザイド利尿薬、アミロライド、スピロノラクトンなどのカリウム保持性利尿薬）などが挙げられる。

また、化合物（I）と、HMG-CoA還元酵素阻害薬（例、シンバスタチン（Simvastatin）、アトロバスタチン（Atorvastatin）など）、フィブラート系高脂血症薬（例、ゲムフィブロジル（Gemfibrozil）など）、抗がん剤（例、イホスファミド（Ifosfamide）、UFT、アドリアマイシン（Adriamycin）、ドキソルビシン（Doxorubicin）、ペプロマイシン（Peplomycin）、シスプラチン（Cisplatin）、シクロフォスファミド（Cyclophosphamide）、5-FU、メトレキセート（Methotrexate）、マイトマイシンC（Mitomycin C）、マイトキサ

ントロン (Mitoxantrone) など) などと併用して用いると、HMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系高脂血症薬、抗がん剤などの、正常細胞に障害を及ぼす副作用が軽減される。

- 5 以下に参考例、実施例、製剤例および実験例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

以下の参考例、実施例中の「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

¹H-NMRスペクトルは内部標準としてテトラメチルシランを用い、Bruker AVANCE DPX-300 (300 MHz) 型スペクトルメーターで測定した。全 δ 値を p p m

- 10 で示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を表す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

dd : ダブルダブルレット (double doublet)

- 15 t : トリプレット (triplet)

tt : トリプルトリプレット (triple triplet)

q : カルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

- 20 J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : ジメチルスルホキシド-d₆

- 25 IR : 赤外吸収スペクトル

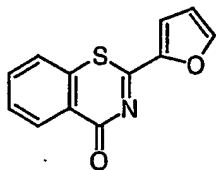
WSC : 塩酸 1-エチル-3- (ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

室温下とは、通常約 10℃ないし 35℃の範囲を示すが、特に厳密に限定されるものではない。

実施例

実施例 1 2-(2-フリル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 5 チオサリチル酸メチル (1.01 g, 6.0 mmol)、2-フロニトリル (0.57 g, 6.1 mmol)、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.7 mmol) 及びトルエン (20 ml) の混合物を24 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-エタノールから再結晶して標記化合物 (0.26 g, 19 %) を得た。

融点 170.0-171.5 °C

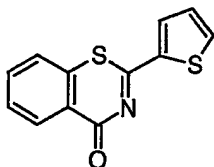
- 10 IR (KBr) : 3132, 3072, 1653, 1572, 1508, 1456, 1296, 1271, 1101, 1014, 860, 744, 592 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.65 (1H, dd, $J=1.8, 3.5$ Hz), 7.48-7.71 (5H, m), 6.51 (1H, dd, $J=1.5, 5.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.87; H, 3.08; N, 6.11

- 15 実測値 C, 62.84; H, 2.92; N, 6.23

実施例 2 2-(2-チエニル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- チオサリチル酸メチル (1.60 g, 9.5 mmol)、2-チオフエンカルボニトリル (1.04 g, 9.5 mmol)、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) 及びトルエン (2 ml) の混合物を12 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、メタノール-エーテルから再結晶して標記化合物 (1.71 g, 73 %) を得た。

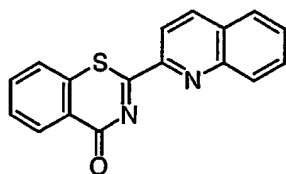
融点 157.7-158.2 °C

IR (KBr) : 3084, 1649, 1521, 1500, 1408, 1292, 1248, 1099, 841, 760, 731 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.21 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.58-7.73 (3H, m), 7.96 (1H, m), 8.50 (1H, m).

- 5 元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NOS}_2$ として 計算値 C, 58.75; H, 2.88; N, 5.71.
実測値 C, 58.74; H, 2.67; N, 5.90.

実施例3 2-(2-キノリニル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 10 実施例1と同様の方法により、チオサリチル酸メチル (1.00 g, 5.9 mmol) と 2-キノリンカルボニトリル (0.95 g, 6.2 mmol) との反応から標記化合物 (1.54 g, 89 %) を得た。

融点 262.7-263.4 $^{\circ}\text{C}$ (クロロホルムから再結晶)

IR (KBr) : 3055, 1651, 1593, 1570, 1529, 1440, 1292, 1097, 929, 837, 740 cm^{-1} .

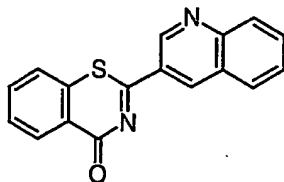
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.63-7.70 (4H, m), 7.81 (1H, m), 7.90 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.58-8.62 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ として 計算値 C, 70.33; H, 3.47; N, 9.65.

実測値 C, 70.27; H, 3.48; N, 9.80.

20

実施例4 2-(3-キノリニル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例1と同様の方法により、チオサリチル酸メチル (1.00 g, 5.9 mmol) 及

び3-キノリンカルボニトリル (0.92 g, 6.0 mmol) との反応から標記化合物 (0.30 g, 17 %) を得た。

融点 216.0-217.0 °C (クロロホルム-ヘキサンから再結晶)

IR (KBr) : 3045, 1657, 1591, 1572, 1518, 1458, 1439, 1292, 1236, 1097,

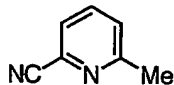
5 920, 738 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.59-7.73 (4H, m), 7.87 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J=1.3, 7.6 Hz), 9.02 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.64 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析値 C₁₇H₁₀N₂O₅ として 計算値 C, 70.33; H, 3.47; N, 9.65.

10 実測値 C, 70.36; H, 3.44; N, 9.78.

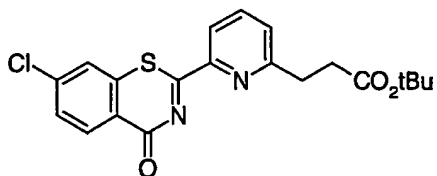
参考例 1 2-シアノ-6-メチルピリジン



2-メチルピリジニウム-N-オキシド (2.00 g, 18.3 mmol) をニトロエタン (10
15 ml) に溶解し、トリメチルシリルシアニド (2.7 ml, 20.2 mmol) と塩化ジメチルカルバミル (1.7 ml, 18.5 mmol) を加えて室温で22時間攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと飽和重曹水を加え攪拌した。水層を酢酸エチルで1回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、乾
20 燥して標記化合物 (0.61 g, 28 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.62 (3H, s), 7.38 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.52 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.71 (1H, t, J=7.8 Hz).

実施例 5 tert-ブチル 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート
25



- 4-クロロ-2-メルカプト安息香酸 (2.60 g, 13.7 mmol) とtert-ブチル 3-[6-シアノ-2-ピリジル]プロパノエート (1.60 g, 6.9 mmol) をピリジン (15 ml) に溶解し、13 時間加熱還流させた。反応混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲル
- 5 カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出し標記化合物 (1.42 g, 51 %) を得た。

融点 167.9-168.2 °C

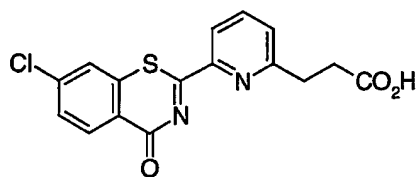
IR (KBr): 2976, 2932, 1726, 1678, 1585, 1570, 1535, 1379, 1271, 1149, 1093, 995, 814, 733 cm⁻¹.

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.87 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.20 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J=7.3, 7.5 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.47 (1H, d, J=8.5 Hz).

元素分析値 C₂₀H₁₉N₂O₃SCl として 計算値 C, 59.62; H, 4.75; N, 6.95

- 15 実測値 C, 59.65; H, 4.96; N, 7.15

実施例6 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸



- 20 実施例5で得られたtert-ブチル 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (0.60 g, 1.5 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) の混合物を0 °Cで2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮後、ジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶をろ取り乾燥して標記化

化合物 (0.49 g, 96 %) を得た。

融点 224.4-224.7 °C

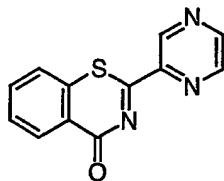
IR (KBr): 3051, 2922, 1709, 1664, 1585, 1566, 1529, 1379, 1261, 1230, 1095, 846, 804 cm^{-1} .

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.13 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 8.00 (1H, m), 8.13-8.17 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 12.20 (1H, br s).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 54.71; H, 3.30; N, 7.97

- 10 実測値 C, 54.85; H, 3.14; N, 7.82

実施例7 2-ピラジニル-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 実施例1と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.68 g, 10.0 mmol), シアノ
15 ピラジン (1.06 g, 10.1 mmol), トリエチルアミン (2.10 ml, 15.1 mmol) トル
エン (10.0 ml) の混合物を120 °Cで8時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留
物をジオキサン-ヘキサンから再結晶することにより、標記化合物 (0.54 g,
22 %) を結晶として得た。

融点 240.7-241.7 °C.

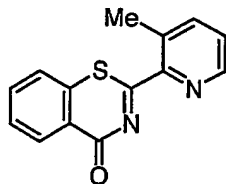
- 20 IR (KBr): 3069, 1668, 1574, 1537, 1464, 1439, 1404, 1280, 1267, 1255, 1232, 1165, 1124, 1095, 1062, 1053, 1033, 1018, 939, 864, 825, 798, 760, 744 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61-7.75 (4H, m), 8.55-8.58 (1H, m), 8.70-8.72 (1H, m), 8.85 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.72 (1H, d, $J=1.3$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 59.74; H, 2.92; N, 17.42

- 25 実測値 C, 59.47; H, 2.82; N, 17.21

実施例 8 2-(3-メチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.68 g, 10.0 mmol) 及び 3-メチル-2-シアノピリジン (1.19 g, 10.1 mmol) から標記化合物 (0.09 g, 4 %) を
5 結晶として得た。

融点 149.9-151.6 °C.

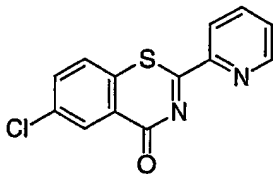
IR (KBr) : 3061, 1664, 1574, 1537, 1440, 1413, 1404, 1386, 1321, 1302, 1256, 1236, 1209, 1186, 1134, 1120, 1095, 1060, 1030, 1033, 999, 985, 964, 931, 868, 825, 790, 763, 740 cm⁻¹.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.87 (3H, s), 7.39-7.42 (1H, m), 7.56-7.71 (4H, m), 8.50-8.60 (2H, m).

元素分析値 C₁₄H₁₀N₂OS として 計算値 C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02

実測値 C, 65.94; H, 3.92; N, 11.23

15 実施例 9 6-クロロ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



5-クロロ-2-メルカプト安息香酸 (2.00 g, 10.6 mmol), 2-シアノピリジン (1.10 g, 10.5 mmol)、ピリジン (50.0 ml) の混合物を9 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-クロロベンゼンから再結晶することにより、
20 標記化合物 (0.78 g, 27 %) を得た。

融点 269.4-270.1 °C.

IR (KBr) : 3086, 3061, 1660, 1568, 1531, 1313, 1234, 945, 790 cm⁻¹.

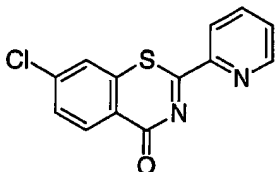
¹H-NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 7.57-7.70 (3H, m), 7.95 (1H, m), 8.49-8.51 (2H,

m), 8.75 (1H, m).

元素分析値 $C_{13}H_7N_2OSCl$ として 計算値 C, 56.83; H, 2.57; N, 10.20.

実測値 C, 56.95; H, 2.41; N, 10.31.

5 実施例 10 7-クロロ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 9 と同様にして、4-クロロ-2-メルカプト安息香酸 (6.00 g, 31.8 mmol), 2-シアノピリジン (1.90 g, 17.7 mmol)、ピリジン (50.0 ml) の混合物を9 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-クロロベンゼン

10 から再結晶することにより、標記化合物 (2.30 g, 48 %)を得た。

融点 245.3-245.6 °C.

IR (KBr): 1666, 1589, 1564, 1535, 1458, 1429, 1379, 1302, 1273, 1234, 1107, 1087, 860, 790, 740 cm^{-1} .

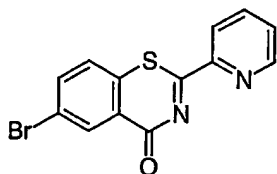
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.54-7.60 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.47 (1H, d), 8.52

15 (1H, d), 8.74 (1H, dd).

元素分析値 $C_{13}H_7N_2OSCl$ として 計算値 C, 56.83; H, 2.57; N, 10.20

実測値 C, 56.82; H, 2.76; N, 10.07

実施例 11 6-ブロモ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



20

実施例 9 と同様にして、5-ブロモ-2-メルカプト安息香酸 (4.10 g, 17.6 mmol), 2-シアノピリジン (1.70 g, 16.3 mmol)、ピリジン (50.0 ml) の混合物を9 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-クロロベンゼン

から再結晶することにより、標記化合物 (2.40 g, 45 %)を得た。

融点 253.0-253.7 °C.

IR (KBr): 3061, 1658, 1566, 1527, 1388, 1311, 1232, 945, 846, 788, 736 cm^{-1} .

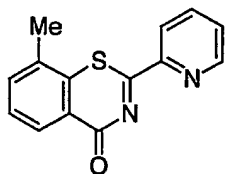
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=4.8, 7.5$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 7.92 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.70-8.75 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_2\text{OSBr}$ として 計算値 C, 48.92; H, 2.21; N, 8.78.

実測値 C, 49.05; H, 2.27; N, 8.89.

10

実施例 1 2 8-メチル-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 9 と同様にして、3-メチル-2-メルカプト安息香酸 (2.40 g, 14.3 mmol), 2-シアノピリジン (1.20 g, 11.9 mmol)、ピリジン (50.0 ml) の混合物
15 を9 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-テトラヒドロフ
ランから再結晶することにより、標記化合物 (1.60 g, 52 %)を得た。

融点 197.8-198.5 °C.

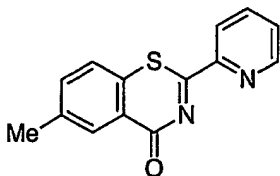
IR (KBr): 3468, 3063, 1649, 1577, 1537, 1311, 1282, 1232, 1099, 1086, 995, 939, 787, 750, 738 cm^{-1} .

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 7.50-7.57 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.42 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=4.6$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ として 計算値 C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02

実測値 C, 66.00; H, 3.94; N, 11.14

- 25 実施例 1 3 6-メチル-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 9 と同様にして、5-メチル-2-メルカプト安息香酸 (1.60 g, 9.5 mmol), 2-シアノピリジン (1.10 g, 10.1 mmol)、ピリジン (20.0 ml) の混合物を8 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-エタノールから再結晶
5 することにより、標記化合物 (1.04 g, 43 %) を得た。

融点 219.8-220.8 °C.

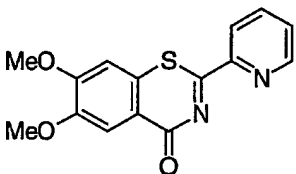
IR (KBr): 3049, 2916, 1651, 1568, 1537, 1466, 1317, 1280, 1234, 1188, 997, 788, 734, 617, 515 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 7.51-7.59 (3H, m), 7.91 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=4.4$ Hz).
10

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ として 計算値 C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02.

実測値 C, 66.02; H, 3.93; N, 11.13.

実施例 14 6,7-ジメトキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15

実施例 9 と同様にして、4,5-ジメトキシ-2-メルカプト安息香酸 (2.20 g, 10.2 mmol), 2-シアノピリジン (1.10 g, 10.2 mmol)、ピリジン (15.0 ml) の混合物を20 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-クロロベンゼンから再結晶することにより、標記化合物 (1.70 g, 55 %) を得た。

20 融点 236.3-237.5 °C.

IR (KBr): 3059, 2970, 1641, 1603, 1531, 1504, 1466, 1398, 1280, 1267, 1043, 910, 794, 734, 723 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.01 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.96 (1H, s), 7.52 (1H, m),

54、

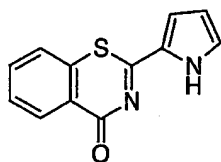
7.90 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.71 (1H, d, J=4.5 Hz).

元素分析値 $C_{15}H_{12}N_2O_3S$ として 計算値 C, 59.99; H, 4.03; N, 9.33.

実測値 C, 60.11; H, 4.02; N, 9.35.

5

実施例 15 2-(1H-ピロール-2-イル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (2.00 g, 11.8 mmol), ピロール-2-カルボニトリル (1.10 g, 11.9 mmol), トリエチルアミン (2.00 ml, 14.3 mmol) トルエン (4.0 ml) の混合物を15 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、ヘキサン-エタノールから再結晶することにより、標記化合物 (1.90 g, 73 %) を結晶として得た。

融点 202.4-203.2 °C.

IR (KBr): 3269, 1631, 1572, 1543, 1493, 1454, 1396, 1302, 1124, 1101, 1049, 887, 742 cm^{-1} .

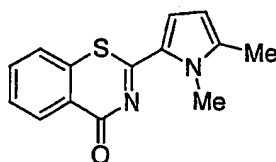
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 6.39 (1H, s), 7.14-7.16 (2H, m), 7.43-7.63 (3H, m), 8.49 (1H, dd, J=1.5, 7.7 Hz), 10.10 (1H, br s).

元素分析値 $C_{12}H_8N_2OS$ として 計算値 C, 63.14; H, 3.53; N, 12.27

実測値 C, 63.11; H, 3.49; N, 12.35

20

実施例 16 2-(1,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (2.20 g, 13.3 mmol), 1,5-ジメチル-2-ピロールカルボニトリル (1.40 g, 11.9 mmol), トリエチルアミン (2.50 ml, 17.9 mmol) トルエン (7.0ml) の混合物を24 時間加熱還流した。冷

5 後、析出した結晶をろ取し、ヘキサン-エタノールから再結晶することにより、

標記化合物 (1.30 g, 41 %) を結晶として得た。

融点 194.3-195.7 °C.

IR (KBr): 2951, 2910, 1649, 1574, 1545, 1504, 1460, 1435, 1363, 1290, 1234, 1124, 1099, 1068, 864, 740 cm^{-1} .

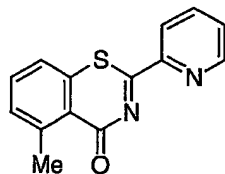
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, m), 4.07 (3H, s), 6.07 (1H, d, $J=4.1$ Hz),

10 7.12 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.40 (1H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 8.43 (1H, dd, $J=1.5, 7.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}\text{S}$ として 計算値 C, 65.60; H, 4.72; N, 10.93.

実測値 C, 65.49; H, 4.54; N, 11.04.

15 実施例 17 5-メチル-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 9 と同様にして、6-メチル-2-メルカプト安息香酸 (1.70 g, 10.1 mmol), 2-シアノピリジン (1.06 g, 10.2 mmol)、ピリジン (30.0 ml) の混合物を135 °Cで18 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム

20 クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した。エタノールから再結晶することにより、標記化合物 (0.51 g, 20 %) を得た。

融点 150.8-151.3 °C.

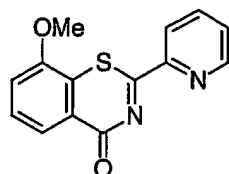
IR (KBr): 3074, 2970, 1662, 1585, 1574, 1545, 1444, 1439, 1410, 1377, 1298, 1273, 1263, 1238, 1184, 1105, 1051, 955, 943, 827, 783, 733 cm^{-1}

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85 (3H, s), 7.38-7.54 (4H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.46-8.49 (1H, m), 8.72-8.74 (1H, m).

元素分析値 $C_{14}H_{10}N_2OS$ として 計算値 C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02

実測値 C, 60.10; H, 3.98; N, 11.07

実施例 18 8-メトキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



5

実施例 9 と同様にして、3-メトキシ-2-メルカプト安息香酸 (1.84 g, 10.0 mmol), 2-シアノピリジン (1.05 g, 10.2 mmol)、ピリジン (30.0 ml) の混合物を 135 °C で 18 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、析出した結晶をエタノールから再結晶することにより、標記化合物 (0.75 g, 28 %) を得た。

10 融点 191.2-191.4 °C.

IR (KBr): 3049, 1657, 1591, 1535, 1467, 1442, 1427, 1332, 1304, 1280, 1269, 1234, 1134, 1105, 1060, 1047, 995, 941, 796, 767, 758, 742 cm^{-1}

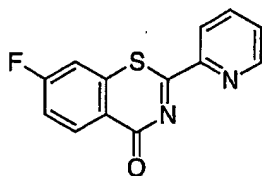
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.01 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.51-7.59 (2H, m), 7.87-7.93 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.75-8.76 (1H, m).

15

元素分析値 $C_{14}H_{10}N_2O_2S$ として 計算値 C, 62.21; H, 3.73; N, 10.36.

実測値 C, 62.18; H, 3.64; N, 10.49.

実施例 19 7-フルオロ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



20

実施例 9 と同様にして、4-フルオロ-2-メルカプト安息香酸 (5.00 g, 29.0 mmol), 2-シアノピリジン (3.05 g, 29.3 mmol)、ピリジン (30.0 ml) の混合物を 135 °C で 48 h 加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶することにより、標記化合物 (0.09 g, 1 %) を得た。

融点 250.0-250.2 °C.

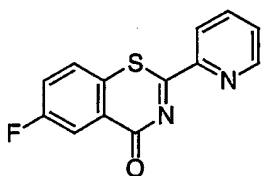
- 5 IR (KBr): 3069, 1660, 1606, 1576, 1545, 1477, 1466, 1435, 1396, 1305, 1280, 1240, 1120, 1097, 1086, 997, 941, 860, 790, 773, 738 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.29-7.36 (2H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 8.52-8.60 (2H, m), 8.74 (1H, d, $J=4.6$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_2\text{OSF}$ として 計算値 C, 60.46; H, 2.73; N, 10.85.

- 10 実測値 C, 60.34; H, 2.65; N, 11.11.

実施例 20 6-フルオロ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 15 実施例 9 と同様にして、5-フルオロ-2-メルカプト安息香酸 (1.50 g, 8.7 mmol), 2-シアノピリジン (0.92 g, 8.8 mmol)、ピリジン (30.0 ml) の混合物を 135 °C で 48 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶することにより、標記化合物 (0.09 g, 4 %) を得た。

- 20 融点 239.9-240.4 °C.

IR (KBr): 3061, 1666, 1606, 1577, 1539, 1471, 1439, 1412, 1317, 1302, 1267, 1234, 1126, 1099, 1055, 995, 950, 918, 900, 885, 819, 792, 734, 707 cm^{-1} .

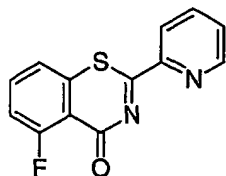
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42-7.48 (1H, m), 7.48-7.58 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.90-7.85 (1H, m), 8.23-8.27 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.74-8.75

- 25 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_2\text{OSF}$ として 計算値 C, 60.46; H, 2.73; N, 10.85.

実測値 C, 60.48; H, 2.77; N, 10.99.

実施例 2 1 5-フルオロ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 5 実施例 9 と同様にして、6-フルオロ-2-メルカプト安息香酸 (5.00 g, 29.0 mmol)、2-シアノピリジン (3.05 g, 29.3 mmol)、ピリジン (30.0 ml) の混合物を 135 °C で 48 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶することにより、標記化合物 (0.11 g, 1 %)
- 10 を得た。

融点 256.5-257.2 °C.

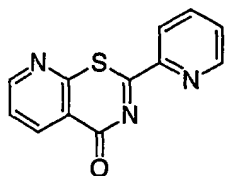
IR (KBr) : 3065, 1668, 1601, 1576, 1539, 1462, 1448, 1433, 1298, 1273, 1251, 1238, 1086, 1057, 997, 945, 914, 800, 781, 738 cm^{-1} .

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.24-7.30 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.53-7.66 (2H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.73-8.74 (1H, m).
- 15

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_2\text{OSF}$ として 計算値 C, 60.46; H, 2.73; N, 10.85.

実測値 C, 60.11; H, 2.68; N, 11.04.

実施例 2 2 2-(2-ピリジル)-4H-ピリド [3,2-e] [1,3] チアジン-4-オン



20

実施例 9 と同様にして、2-メルカプトニコチン酸 (5.00 g, 32.2 mmol)、2-シアノピリジン (3.39 g, 32.5 mmol)、ピリジン (30.0 ml) の混合物を 135 °C で 72 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1, v/v)で溶出した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶することにより、標記化合物 (0.10 g, 1 %)を得た。

融点 234.7-234.9 °C.

IR (KBr) :

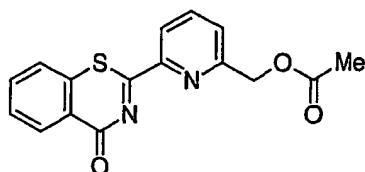
5 3069, 1666, 1568, 1543, 1467, 1439, 1402, 1307, 1290, 1236, 1217, 1114, 1074, 1041, 997, 943, 788, 761 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.55-7.60 (2H, m), 7.90-7.96 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.75-8.78 (2H, m), 8.85-8.87 (1H, m.).

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 59.71; H, 2.29; N, 17.42.

10 実測値 C, 59.75; H, 2.71; N, 17.58.

実施例 2 3 [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]酢酸メチル



15 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチルエステル (0.84 g, 5.0 mmol), 2-アセトキシ-6-シアノピリジン (0.90 g, 5.0 mmol), トリエチルアミン (1.10 ml, 7.5 mmol) トルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した後、濃縮した。析出した結晶をろ取し、エタノールから再結晶することにより、標記化合物 (0.67 g, 43 %)を結晶として得た。

20 融点 180.1-180.3 °C.

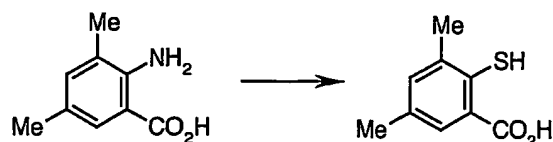
IR (KBr) : 1741, 1653, 1570, 1527, 1439, 1371, 1296, 1277, 1224, 1055, 812, 736 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.58-7.72 (4H, m), 7.92 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.48-8.57 (1H, m).

25 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 61.53; H, 3.87; N, 8.97.

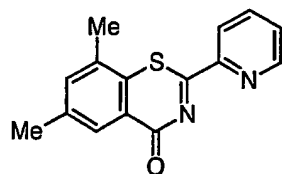
実測値 C, 61.59; H, 3.73; N, 9.06

参考例 2 2-メルカプト-3,5-ジメチル安息香酸



- 2-アミノ-3,5-ジメチル安息香酸 (5.6 g, 33.9 mmol)、水酸化ナトリウム (1.5 g, 37.5 mmol)、亜硝酸ナトリウム (2.3 g, 34.0 mmol) 及び水 (40 ml) の混合物を濃塩酸 (10 ml) 及び氷 (10 g) の混合物中に氷冷下、反応温度が5℃を超えないように氷を適宜加えながら滴下した。反応混合物を氷冷下30分かき混ぜ、酢酸カリウムで中和した後、ジチオ炭酸O-エチルカリウム (16.9 g, 105.4 mmol) の水溶液 (50 ml) 中に80℃で加えた。同温度で20分かき混ぜた後、濃塩酸で酸性 (pH 3) とした。水層を分離し、油状物に10%水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて80℃で2時間かき混ぜ、さらに亜硫酸水素ナトリウム (4.0 g) を加えて同温度で10分かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を濃塩酸で酸性 (約pH 4) とした。析出物をろ取し、メタノール (5 ml) 及びジイソプロピルエーテル (80 ml) の混合物に溶解し、乾燥後、減圧下に溶媒を留去することにより標記化合物 (3.6 g, 58%) を結晶として得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 6.20 (1H, b s), 7.19 (1H, s), 7.86 (1H, s).

実施例 24 6,8-ジメチル-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 9 と同様にして、2-メルカプト-3,5-ジメチル安息香酸 (1.6 g, 8.8 mmol)、2-シアノピリジン (1.0 g, 9.7 mmol)、ピリジン (15 ml) の混合物を12時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-クロロベンゼンから再結晶することにより、標記化合物 (1.2 g, 52%) を結晶として得た。

融点 245.0-245.8 °C.

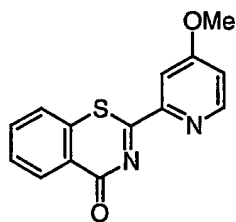
IR (KBr): 3047, 2990, 1645, 1572, 1537, 1462, 1329, 1234, 1180, 995, 792, 740 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 2.55 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.53 (1H, m),
5 7.91 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.76 (1H, d).

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ として 計算値 C, 67.14; H, 4.51; N, 10.44.

実測値 C, 67.20; H, 4.49; N, 10.52

実施例 25 2-(4-メトキシ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



10

実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (2.0 g, 11.7 mmol), 4-メトキシ-2-シアノピリジン (1.5 g, 11.1 mmol), トリエチルアミン (2.5 ml, 17.9 mmol) トルエン (5 ml) の混合物を 12 時間加熱還流した。析出した結晶をろ取し、ヘキサン-クロロベンゼンから再結晶することにより、標記化合物 (2.4 g,

15 81 %) を結晶として得た。

融点 214.1-214.6 °C.

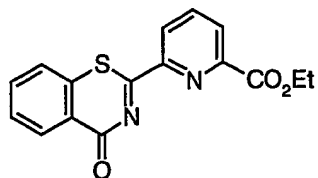
IR (KBr): 3080, 1655, 1591, 1570, 1533, 1475, 1305, 1028, 821 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 7.03 (1H, m), 7.59-7.69 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.50-8.56 (2H, m).

20 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.21; H, 3.73; N, 10.36.

実測値 C, 62.37; H, 3.70; N, 10.42.

実施例 26 エチル 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキシレート



- 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (2.0 g, 11.9 mmol), 6-シア
ノ-2-ピリジンカルボン酸エチル (2.1 g, 11.9 mmol), トリエチルアミン (3.0
ml, 21.5 mmol) トルエン (6 ml) の混合物を 12 時間加熱還流した。析出した結
5 晶をろ取し、ジイソプロピルエーテル-テトラヒドロフランから再結晶すること
により、標記化合物 (3.0 g, 80 %) を結晶として得た。

融点 170.0-172.2 °C.

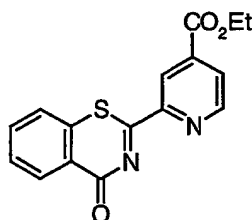
IR (KBr): 3069, 2986, 1738, 1709, 1676, 1574, 1541, 1440, 1232, 912, 746,
729 cm^{-1} .

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (3H, t), 4.54 (2H, q), 7.63-7.73 (3H, m), 8.07 (1H,
m), 8.32 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.71 (1H, d).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 61.53; H, 3.87; N, 8.97.

実測値 C, 61.52; H, 3.95; N, 9.14.

- 15 実施例 27 エチル 2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)イソニコチネ
ート



- 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (3.0 g, 17.8 mmol), 2-シア
ノイソニコチン酸エチル (3.1 g, 17.8 mmol), トリエチルアミン (5.0 ml,
20 35.8 mmol) トルエン (10 ml) の混合物を 8 時間加熱還流した。析出した結晶を
ろ取し、ジイソプロピルエーテル-クロロベンゼンから再結晶することにより、
標記化合物 (4.0 g, 71 %) を結晶として得た。

融点 235.9-236.7 °C.

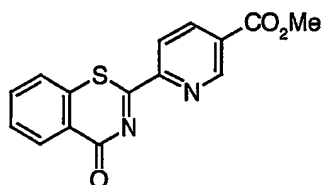
IR (KBr): 2993, 1720, 1670, 1541, 1307, 1292, 1219, 1016, 869, 763, 734 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t), 4.48 (2H, q), 7.61-7.74 (3H, m), 8.12 (1H, m), 8.87 (1H, m), 8.88 (1H, d), 9.04 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 61.53; H, 3.87; N, 8.97.

実測値 C, 61.47; H, 3.73; N, 8.99.

実施例 28 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)ニコチン酸メチル



10

実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (2.1 g, 12.3 mmol), 6-シア
ノニコチン酸メチル (2.0 g, 12.3 mmol), トリエチルアミン (3.0 ml, 21.5
mmol) トルエン (6 ml) の混合物を 12 時間加熱還流した。析出した結晶をろ取
し、ジイソプロピルエーテル-クロロベンゼンから再結晶することにより、標記
化合物 (2.1 g, 58 %) を結晶として得た。

15

融点 233.3-333.6 °C.

IR (KBr): 2951, 1728, 1660, 1572, 1537, 1439, 1294, 1277, 1114, 1095, 783, 727 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.01 (3H, s), 7.62-7.74 (3H, m), 8.48-8.63 (3H, m), 9.30 (1H, m).

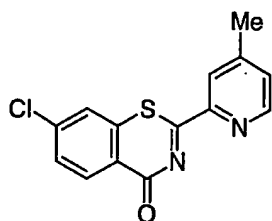
20

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 60.39; H, 3.38; N, 9.39.

実測値 C, 60.43; H, 3.55; N, 9.39.

実施例 29 7-クロロ-2-(4-メチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オ

25 ン



- 実施例 9 と同様にして、4-クロロ-2-メルカプト安息香酸 (3.0 g, 15.9 mmol)、
2-シアノ-4-メチルピリジン (1.9 g, 16.0 mmol) 及びピリジン (15 ml) の混合
物を9 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、シリカゲルカラムクロ
5 マトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1, v/v) で溶出し、クロロベン
ゼン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (1.47 g, 32 %) を得た。

融点 246.2-246.7 °C

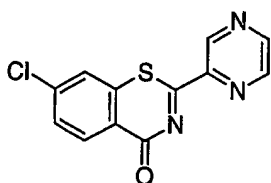
IR (KBr): 2959, 1664, 1585, 1566, 1535, 1379, 1292, 1275, 1093, 860, 815,
771 cm⁻¹.

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (3H, s), 7.36 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.55-7.59 (2H,
m), 8.38 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.58 (1H, d, J=4.8 Hz).

元素分析値 C₁₄H₉N₂OSClとして 計算値 C, 58.23; H, 3.14; N, 9.70.

実測値 C, 58.29; H, 3.16; N, 9.73.

- 15 実施例 30 7-クロロ-2-(2-ピラジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 実施例 9 と同様にして、4-クロロ-2-メルカプト安息香酸 (3.0 g, 15.9 mmol)、
2-シアノピラジン (1.8 g, 16.7 mmol) 及びピリジン (25 ml) の混合物を6 時間
加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフ
20 ーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1, v/v) で溶出し、ジイソプロピルエー
テル-クロロベンゼンから再結晶して標記化合物 (1.71 g, 39 %) を得た。

融点 240.6-240.9 °C

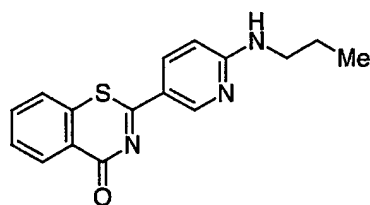
IR (KBr) : 3074, 1666, 1649, 1589, 1562, 1535, 1466, 1404, 1381, 1296, 1280, 1097, 1016, 939, 771 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59-7.62 (2H, m), 8.50 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.72 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.70 (1H, d, $J=1.2$ Hz).

5 元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_3\text{OSCl}$ として 計算値 C, 52.27; H, 2.19; N, 15.24.

実測値 C, 52.26; H, 2.23; N, 15.30.

実施例 3 1 2-[6-(プロピルアミノ)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



10 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (2.5 g, 15 mmol), 6-(プロピルアミノ)ニコチンニトリル (1.6 g, 12.3 mmol), トリエチルアミン (3.0 ml, 21.5 mmol) トルエン (6 ml) の混合物 8 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ジイソプロピルエーテル-クロロベンゼンから再結晶することにより、標記化合物 (0.70 g, 23 %) を結晶として得た。

15 融点 210.1-210.6 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr) : 3285, 3153, 2955, 2870, 1631, 1610, 1496, 1406, 1356, 1296, 1265, 1122, 1105, 1033, 918, 841, 738 cm^{-1} .

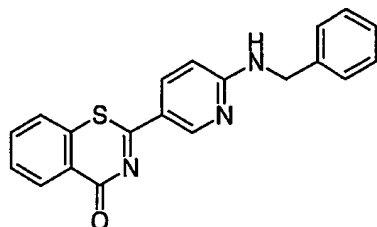
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.70 (2H, m), 3.35 (2H, m), 5.29 (1H, br s), 6.46 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.48-7.64 (3H, m), 8.29 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J=1.6, 7.7$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

20 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 64.62 ; H, 5.08; N, 14.13

実測値 C, 64.55 ; H, 4.96; N, 14.07

実施例 3 2 2-[6-(ベンジルアミノ)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

25 ン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.6 g, 9.8 mmol), 6-ベンジ
ルアミノニコチンニトリル (1.3 g, 6.4 mmol), トリエチルアミン (2.0 ml,
14.3 mmol) トルエン (8 ml) の混合物30 時間加熱還流した。冷後析出した結晶
5 をろ取し、ジイソプロピルエーテル-テトラヒドロフランから再結晶すること
により、標記化合物 (0.80 g, 36 %) を結晶として得た。

融点 194.3-196.2 °C.

IR (KBr) : 3269, 3080, 1633, 1603, 1493, 1452, 1400, 1311, 1248, 1165,
1128, 1101, 920, 821, 740 cm^{-1}

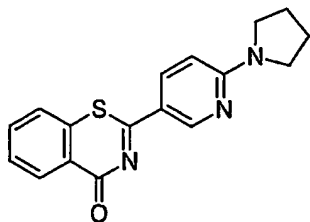
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.63 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.60 (1H, br s), 6.48 (1H, d,
 $J=8.9$ Hz), 7.35 (5H, m), 7.48-7.63 (3H, m), 8.28 (1H, dd, $J=2.4, 8.9$ Hz),
8.50 (1H, dd, $J=1.7, 7.5$ Hz), 8.96 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 69.54 ; H, 4.38 ; N, 12.17

実測値 C, 69.44 ; H, 4.27 ; N, 12.20

15

実施例 3 3 2-[6-(1-ピロリジニル)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オ
ン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.6 g, 9.8 mmol), 6-(1-ピ
20 ロリジニル)ニコチンニトリル (1.4 g, 8.1 mmol), トリエチルアミン (2.0 ml,
14.3 mmol) トルエン (10 ml) の混合物を20 時間加熱還流した。冷後析出した

結晶をろ取し、ジイソプロピルエーテル-クロロベンゼンから再結晶することにより、標記化合物 (1.09 g, 43 %) を結晶として得た。

融点 221.0-223.1 °C.

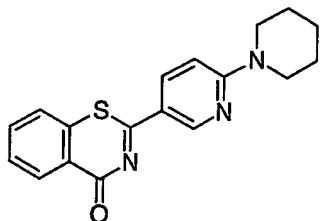
IR (KBr) : 2966, 2872, 1637, 1595, 1506, 1458, 1313, 1259, 1236, 1170,
5 1126, 1103, 916, 800, 760 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06 (4H, m), 3.57 (4H, m), 6.42 (1H, d, $J=9.1$ Hz),
7.47-7.64 (3H, m), 8.31 (1H, dd, $J=2.4, 9.1$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J=1.2,$
7.7 Hz), 8.98 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 66.00 ; H, 4.89; N, 13.58

10 実測値 C, 65.98 ; H, 4.85; N, 13.57

実施例 3 4 2-[6-(1-ピペリジノ)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.9 g, 11.4 mmol), 6-(1-ピペリジノ)ニコチンニトリル (1.4 g, 7.5 mmol), トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) トルエン (10 ml) の混合物を24 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ジイソプロピルエーテル-クロロベンゼンから再結晶することにより、標記化合物 (0.41 g, 16 %) を結晶として得た。

20 融点 191.2-191.7 °C.

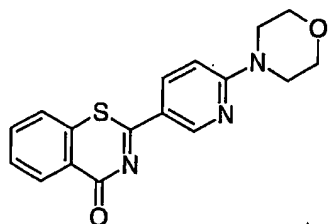
IR (KBr): 2922, 2854, 1651, 1601, 1504, 1439, 1238, 1124, 1099, 740 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.69 (6H, m), 3.73 (4H, m), 6.67 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.47-7.62 (3H, m), 8.30 (1H, dd, $J=2.5, 9.3$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J=1.6,$
7.7 Hz), 8.96 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

25 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 66.85 ; H, 5.30 ; N, 12.99

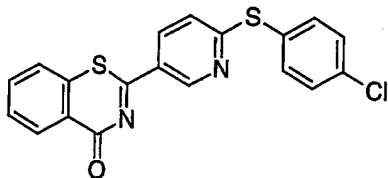
実測値 C, 66.87 ; H, 5.29 ; N, 12.98

実施例 3 5 2-[6-(4-モルホリノ)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 5 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.7 g, 10.4 mmol), 6-(4-モルホリノ)ニコチンニトリル (1.3 g, 6.8 mmol), トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) トルエン (5 ml) の混合物を20 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-クロロベンゼンから再結晶することにより、標記化合物 (0.48 g, 21 %) を結晶として得た。
- 10 融点 232.6-234.4 °C.
 IR (KBr): 2912, 1664, 1604, 1504, 1433, 1236, 1116, 1049, 947, 808, 744 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.72 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 3.82 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.49-7.64 (3H, m), 8.35 (1H, dd, $J=2.5, 9.1$ Hz), 8.51 (1H, dd, $J=1.6, 7.7$ Hz), 8.99 (1H, d, $J=2.5$ Hz).
- 15 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.75; H, 4.65; N, 12.91
 実測値 C, 62.72; H, 4.59; N, 12.94

実施例 3 6 2-[6-[(4-クロロフェニル)チオ]-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.6 g, 9.6 mmol)、6-[(4-

クロロフェニル)チオ]ニコチンニトリル (2.0 g, 8.1 mmol)、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) 及びトルエン (5 ml) の混合物を20 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-クロロベンゼンから再結晶することにより、標記化合物 (1.6 g, 52 %) を結晶として得た。

5 融点 221.5-222.0 °C.

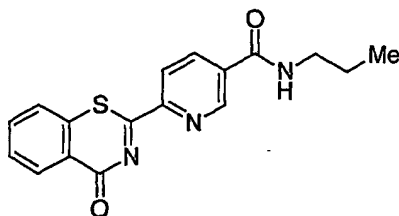
IR (KBr): 3057, 1658, 1572, 1545, 1512, 1477, 1442, 1296, 1242, 1091, 1012, 922, 819, 734 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (1H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.61-7.72 (2H, m), 8.29 (1H, dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J = 1.8, 7.5$ Hz), 9.13 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}$ として 計算値 C, 59.60 ; H, 2.90 ; N, 7.32.

実測値 C, 59.50 ; H, 2.79 ; N, 7.14.

15 実施例 37 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-N-プロピルニコチナミド



20 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (2.2 g, 13.3 mmol)、6-シアノ-N-プロピルニコチナミド (1.2 g, 6.5 mmol)、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) 及びトルエン (4 ml) の混合物を5 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ジイソプロピルエーテル-クロロホルムから再結晶することにより、標記化合物 (1.4 g, 67 %) を結晶として得た。

融点 268.0-268.6 °C.

IR (KBr): 3354, 3059, 2962, 2937, 1660, 1631, 1537, 1514, 1323, 1273, 742 cm^{-1} .

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.58 (2H, m), 3.27 (2H,

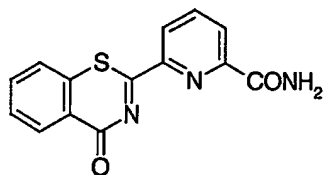
m), 7.74 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.42-8.48 (2H, m), 8.87 (1H, m), 9.15 (1H, s).

元素分析値 $C_{17}H_{15}N_3O_2S$ として 計算値 C, 62.75 ; H, 4.65 ; N, 12.91

実測値 C, 62.72 ; H, 4.59 ; N, 12.95

5

実施例 38 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキサミド



実施例と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.1 g, 6.4 mmol), 6-シアノ-
10 2-ピリジンカルボキサミド (0.47 g, 3.1 mmol), トリエチルアミン (1.0 ml, 7.1 mmol) 及びトルエン (3 ml) の混合物を6 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-エタノールから再結晶することにより、標記化合物 (0.63 g, 70 %) を結晶として得た。

融点 294.6-294.9 °C.

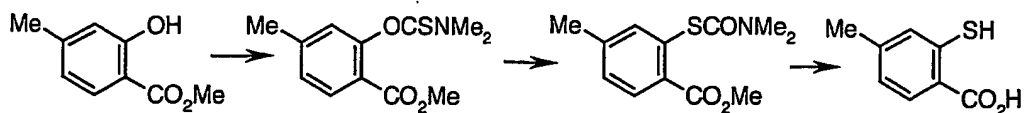
15 IR (KBr): 3447, 3123, 1726, 1662, 1574, 1545, 1388, 1300, 1095, 976, 742, 507 cm^{-1} .

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.75 (1H, m), 7.85-7.89 (2H, m), 8.00-8.03 (2H, m), 8.28-8.39 (3H, m), 8.51 (1H, dd, J=1.8, 7.1 Hz).

元素分析値 $C_{14}H_9N_3O_2S$ として 計算値 C, 59.35 ; H, 3.20 ; N, 14.83

20 実測値 C, 59.39 ; H, 3.06 ; N, 14.96

参考例 3 2-メルカプト-4-メチル安息香酸



- (1) 4-メチルサリチル酸メチル (10.7 g, 64 mmol) を DMF (100 ml) に溶解し、かき混ぜながら、N,N-ジメチルチオカルバモイルクロリド (8.0 g, 65 mmol) 及び 1,4-ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (7.2 g, 65 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 20 時間かき混ぜた後、水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 2-(N,N-ジメチルアミノチオカルバモイル) オキシ-4-メチル安息香酸メチル (9.1 g, 55 %) を融点 99.9-100.2 °C の結晶として得た。

IR (KBr): 2947, 1724, 1620, 1537, 1435, 1394, 1288, 1257, 1236, 1174,
10 1128, 1086 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.93 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ として 計算値 C, 56.90 ; H, 5.97 ; N, 5.53

実測値 C, 56.91 ; H, 5.97 ; N, 5.44

- (2) 2-(N,N-ジメチルアミノチオカルバモイル) オキシ-4-メチル安息香酸メチル (6.7 g, 26 mmol) を約 190 °C で 16 時間加熱溶融した。冷後反応混合物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2, v/v) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 2-(N,N-ジメチルアミノカルバモイル) チオ-4-メチル安息香酸メチル (5.1 g, 75 %) を融点 79.4-80.0 °C の結晶として得た。

IR (KBr): 2949, 1728, 1666, 1601, 1433, 1361, 1292, 1257, 1120, 1097, 1055, 908 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 3.07 (6H, br s), 3.86 (3H, s), 7.22 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=7.9$ Hz).

- 25 元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ として 計算値 C, 56.90; H, 5.97; N, 5.53

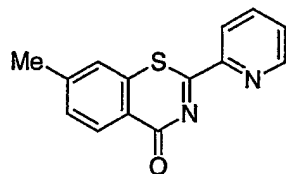
実測値 C, 56.74; H, 5.88; N, 5.26

(3) 2-(N,N-ジメチルアミノカルバモイル) チオ-4-メチル安息香酸メチル (2.0 g, 7.9 mmol) 及び 10 % 水酸化ナトリウム水溶液 (15 g, 38 mmol) の混合物を 100 °C で 14 時間かき混ぜた。冷後反応混合物を 1 N 塩酸で pH 4 とした。析出した結晶

をろ取し、酢酸エチルに溶解して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、3-メルカプト-4-メチル安息香酸 (1.3 g, 約100 %) を結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃ + DMSO-*d*₆) δ : 2.32 (3H, s), 5.19 (1H, br s), 6.95 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.11 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.0 Hz).

実施例 39 7-メチル-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 9 と同様にして、2-メルカプト-4-メチル安息香酸 (2.0 g, 12 mmol), 2-シアノピリジン (1.4 g, 13 mmol), ピリジン (8 ml) の混合物を14 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1, v/v) で溶出し、ヘキサン-テトラヒドロフランから再結晶することにより、標記化合物 (1.4 g, 48 %) を結晶として得た。

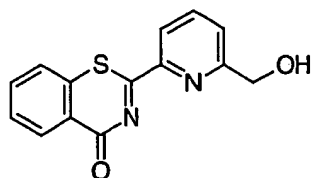
融点 225.0-225.2 °C.

IR (KBr): 3076, 3001, 1658, 1606, 1568, 1539, 1464, 1305, 1282, 790 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.49 (3H, s), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.54 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.54 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.74 (1H, m).

元素分析値 C₁₄H₁₀N₂OSとして 計算値 C, 66.12 ; H, 3.96 ; N, 11.02

実測値 C, 66.28 ; H, 3.93 ; N, 11.03

実施例 40 2-[6-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチルアセテート
(0.30 g, 1.00 mmol)、炭酸カリウム (0.004 g, 0.03 mmol) 及びメタノール (30
ml) の混合物を窒素気流下室温で2 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、熱エ
タノール (10 ml) に溶解した後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残留物をエタ
ノールから再結晶して標記化合物 (0.19 g, 70 %) を得た。

融点 208.2-208.7 °C.

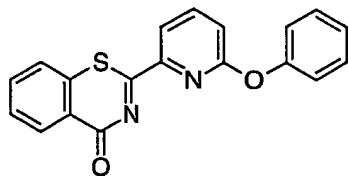
IR (KBr): 3385, 1628, 1589, 1570, 1525, 1444, 1302, 1089, 1062, 746 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.40 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 4.91 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 7.53
(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.61-7.73 (3H, m), 7.92 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.46 (1H,
d, $J=7.7$ Hz), 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.21 ; H, 3.73 ; N, 10.36

実測値 C, 62.00 ; H, 3.56 ; N, 10.25

15 実施例 4 1 2-(6-フェノキシ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (0.34 g, 2.0 mmol)、2-シア
ノ-6-フェノキシピリジン (0.40 g, 2.0 mmol)、トリエチルアミン (0.45 ml,
3.1 mmol) 及びトルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。冷後析出し
た結晶をろ取し、エタノールから再結晶することにより、標記化合物 (0.18 g,
26 %) を結晶として得た。

融点 160.8-161.3 °C.

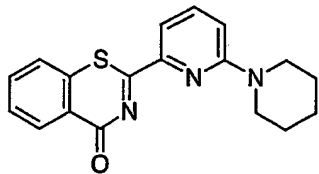
IR (KBr): 1656, 1572, 1531, 1487, 1439, 1263, 1240, 912, 744 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.12 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.25-7.29 (3H, m), 7.45-7.52 (3H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.88-7.90 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.51-8.54 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 68.66 ; H, 3.64 ; N, 8.34

5 実測値 C, 68.26 ; H, 3.53 ; N, 8.37

実施例 4 2 2-[6-(1-ピペリジル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (0.36 g, 2.1 mmol), 2-シア
 10 ノ-6-(1-ピペリジニル)ピリジン (0.40 g, 2.1 mmol), トリエチルアミン (0.45 ml, 3.1 mmol) 及びトルエン (50 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。溶媒を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出した。得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (0.08 g, 13 %) を結晶として得た。

15 融点 178.7 °C (分解).

IR (KBr): 1658, 1595, 1570, 1529, 1485, 1440, 1290, 1253, 1242, 1124, 1095, 1064, 976, 792 cm^{-1} .

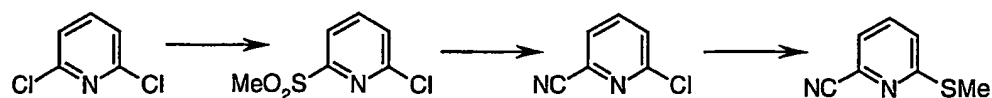
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (6H, s), 3.65 (4H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.55-7.67 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=7.2$ Hz).

20 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 66.48 ; H, 5.26 ; N, 12.92

実測値 C, 66.41 ; H, 5.09 ; N, 12.67

参考例 4 2-シアノ-6-メチルチオピリジン

75



- (1) 2,6-ジクロロピリジン (25.0 g, 169 mmol) 及びテトラブチルアンモニウムクロリド (1.64 g, 5.1 mmol) のトルエン (75 ml) 溶液中に 15 % ナトリウムチオメトキシド (119 ml, 254 mmol) を加え、110 °C で 3 時間かき混ぜた。反応混合物をトルエンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下に溶媒留去した。残留物に酢酸 (120 ml) を加え、この溶液中にかき混ぜながら 30 % 過酸化水素水 (45 ml, 398 mmol) を滴下し、60 °C で 30 分、続いて 90 °C で 18 時間かき混ぜた。冷後反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水、15 % 水酸化ナトリウム溶液、最後に飽和食塩水で洗浄、乾燥、溶媒を減圧下に留去して 2-クロロ-6-メチルスルホニルピリジン (26.3 g, 81 %) を結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.26 (3H, s), 7.26–7.28 (1H, m), 7.93 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.00–8.03 (1H, m).

- (2) 2-クロロ-6-メチルスルホニルピリジン (13.0 g, 67.8 mmol) 及びナトリウムシアニド (6.69 g, 136 mmol) を DMF (150 ml) 中 170 °C で 18 時間かき混ぜた。冷後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル 2:1, v/v) の溶出部から 2-クロロ-6-シアノピリジン (6.67 g, 71 %) を融点 82.9–83.1 °C の結晶として得た。

IR (KBr): 2253, 1572, 1431, 1161, 1143, 912, 854, 744 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.57 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.82 (1H, t, J=7.8 Hz).

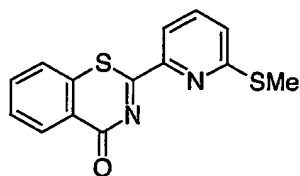
- (3) 2-クロロ-6-シアノピリジン (0.70 g, 5.0 mmol) 及びナトリウムチオメトキシド (0.39 g, 5.5 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) 中 90 °C で 18 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出

液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 (0.76 g, 98 %) を油状物として得た。

IR (Neat): 2253, 2237, 1730, 1697, 1576, 1550, 1427, 1161, 1145, 912, 742 cm^{-1} .

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 7.36 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.56-7.60 (1H, m).

実施例 4 3 2-(6-メチルチオ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (0.93 g, 5.5 mmol), 2-シア
10 ノ-6-メチルチオピリジン (0.83 g, 5.5 mmol), トリエチルアミン (1.17 ml, 8.3 mmol) およびトルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。溶媒を減圧下濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して標記化合物 (0.57 g, 37 %) を結晶として得た。

融点 207.2-207.8 $^{\circ}\text{C}$.

15 IR (Neat): 1651, 1572, 1525, 1427, 1232, 1149, 1093, 983, 723 cm^{-1} .

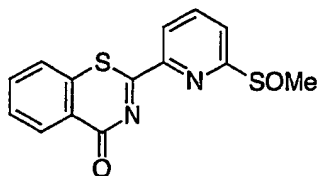
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.72 (3H, s), 7.41 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.42-7.71 (4H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 58.72 ; H, 3.52 ; N, 9.78

実測値 C, 58.76 ; H, 3.69 ; N, 9.73

20

実施例 4 4 2-(6-メチルスフィニル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 4 3 で得られた 2-(6-メチルチオ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.28 g, 1.0 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、室温でかき混ぜながら 3-クロロ過安息香酸 (約 70 % 含有, 0.25 g, 1.0 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下した。1 時間かき混ぜた後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。10 % メタノール-クロロホルムで溶出し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.19 g, 64 %) を結晶として得た。融点 256.5 °C (分解)。

IR (Neat): 1660, 1568, 1531, 1435, 1298, 1244, 1053, 993, 817, 734 cm^{-1} .

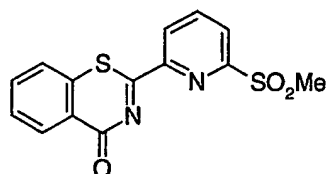
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (3H, s), 7.60-7.74 (3H, m), 8.15-8.27 (1H, m),

10 8.28 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.55-8.62 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 55.61 ; H, 3.33 ; N, 9.26

実測値 C, 55.47 ; H, 3.59 ; N, 9.13

実施例 4 5 2-(6-メチルスルホニル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン
15



実施例 4 3 で得られた 2-(6-メチルチオ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.28 g, 1.0 mmol) のクロロホルム (30 ml) 溶液に、かき混ぜながら、3-クロロ過安息香酸 (約 70 % 含有, 0.38 g, 2.2 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下した。3 時間かき混ぜた後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。10 % メタノール-クロロホルムで溶出し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.19 g, 61 %) を結晶として得た。

融点 238.2-239.5 °C (分解)。

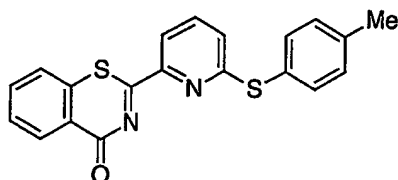
IR (Neat): 1652, 1572, 1537, 1305, 1170, 1124, 1095, 1062, 950, 775 cm^{-1} .

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.39 (3H, s), 7.63-7.74 (3H, m), 8.23 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=7.7$ Hz).

元素分析値 $C_{14}H_{10}N_2O_3S_2$ として 計算値 C, 52.08 ; H, 3.25 ; N, 8.67

実測値 C, 51.83 ; H, 3.02 ; N, 8.50

実施例 4 6 2-[6-[(4-メチルフェニル)チオ]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチア
5 ジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (0.37 g, 2.2 mmol), 2-シア
ノ-6-(4-メチルフェニル)チオピリジン (0.50 g, 2.2 mmol), トリエチルアミン
(0.46 ml, 3.3 mmol) およびトルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。

- 10 溶媒を減圧下濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して標記化合物 (0.10 g,
13 %) を結晶として得た。

融点 176.9-178.4 °C.

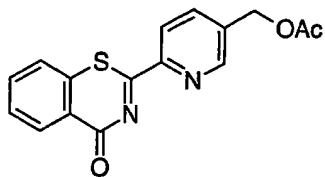
IR (KBr): 1660, 1651, 1568, 1556, 1529, 1431, 1292, 1234, 1095, 964, 912,
742 cm^{-1} .

- 15 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.45 (3H, s), 7.08-7.11 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.0$ Hz),
7.57-7.67 (6H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.51-8.54 (1H, m).

元素分析値 $C_{20}H_{14}N_2OS_2$ として 計算値 C, 66.27 ; H, 3.89 ; N, 7.73

実測値 C, 66.00 ; H, 3.83 ; N, 7.68

20 実施例 4 7 酢酸 [5-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] メ
チル



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (0.58 g, 3.43 mmol), 5-アセ

トキシメチル-2-シアノピリジン 及び3-アセトキシ-2-シアノピリジンの混合物 (0.60 g, 3.43 mmol), トリエチルアミン (0.72 ml, 5.15 mmol) 及びトルエン (100 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。溶媒を減圧下濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して標記化合物 (0.30 g, 29 %) を結晶として得た。

5 融点 171.4-171.5 °C.

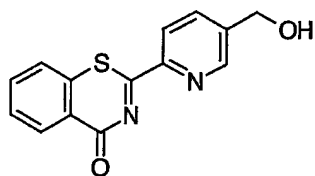
IR (KBr): 1730, 1649, 1537, 1267, 1053, 852, 736 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.60-7.70 (3H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 8.54-8.57 (1H, m), 8.72 (1H, d, $J=1.7$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 61.53 ; H, 3.87 ; N, 8.97

10 実測値 C, 61.56 ; H, 3.99 ; N, 9.01

実施例 4 8 2-[5-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15 実施例 4 7 で得られた酢酸 [5-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチル (0.16g, 0.5 mmol)、炭酸カリウム (0.002g, 0.02 mmol) 及びメタノール (30 ml) の混合物を窒素気流中室温で2 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、熱エタノールに溶解した後ろ別した。ろ液を減圧下に濃縮し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.10 g, 74 %) を結晶として得た。

20 融点 246.9-247.9 °C.

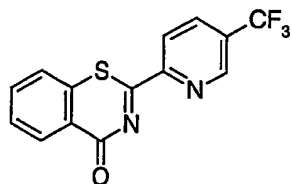
IR (Neat): 3414, 1631, 1589, 1568, 1520, 1317, 1053, 738 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.50 (1H, br s), 4.89 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.53-8.57 (2H, m), 8.73 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.21 ; H, 3.73 ; N, 10.36

25 実測値 C, 62.23 ; H, 3.68 ; N, 10.34

実施例 49 2-[5-(トリフロロメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (0.43 g, 2.6 mmol), 2-シア
5 ノ-5-トリフルオロメチルピリジン (0.44 g, 2.6 mmol), トリエチルアミン
(0.60 ml, 3.8 mmol) およびトルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。
溶媒を減圧下濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して標記化合物 (0.18 g,
23 %) を結晶として得た。

融点 207.2-207.4 °C.

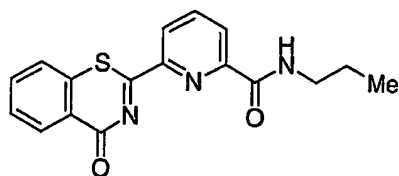
10 IR (KBr): 1653, 1568, 1525, 1327, 1305, 1122, 1074, 1012, 939, 871, 742
cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.63-7.73 (3H, m), 8.16-8.18 (1H, m), 8.55-8.58 (1H, m),
8.68 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.00 (1H, s).

元素分析値 C₁₄H₇N₂OSF₃として 計算値 C, 54.54 ; H, 2.29 ; N, 9.09

15 実測値 C, 54.68 ; H, 2.32 ; N, 9.26

実施例 50 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-N-プロピル-2-ピリ
ジンカルボキサミド



20 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (4.2 g, 25 mmol), 6-シアノ-
N-プロピル-2-ピリジンカルボキサミド (2.5 g, 13 mmol), トリエチルアミン
(4.0 ml, 28 mmol) およびトルエン (8 ml) の混合物を8 時間加熱還流した。冷
後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-テトラヒドロフランから再結晶して標記化

化合物 (3.4 g, 78 %) を結晶として得た。

融点 179.7-181.4 °C.

IR (KBr) : 3400, 2962, 2872, 1666, 1572, 1537, 1440, 1300, 1232, 1095, 746, 733 cm^{-1} .

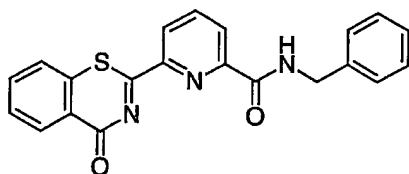
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.78 (2H, m), 3.55 (2H, m), 7.62-7.74 (3H, m), 7.96 (1H, br s), 8.08 (1H, m), 8.44 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.56 (1H, m), 8.65 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.75 ; H, 4.65 ; N, 12.91

実測値 C, 62.76 ; H, 4.65 ; N, 12.93

10

実施例 5 1 N-ベンジル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキサミド



- 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.3 g, 7.6 mmol), N-ベンジ
 15 ル-6-シアノ-2-ピリジンカルボキサミド (0.88 g, 3.7 mmol), トリエチルアミン
 (2.0 ml, 14 mmol) およびトルエン (4 ml) の混合物を10 時間加熱還流した。冷
 後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-テトラヒドロフランから再結晶して標記化
 合物 (0.97 g, 70 %) を結晶として得た。

融点 197.1-197.9 °C.

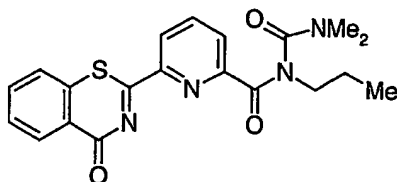
- 20 IR (KBr) : 400, 3061, 1669, 1572, 1535, 1440, 1300, 1232, 1097, 746, 733 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.80 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 7.32-7.46 (5H, m), 7.57-7.69 (3H, m), 8.10 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.66 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

- 25 元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 67.54 ; H, 4.05 ; N, 11.25

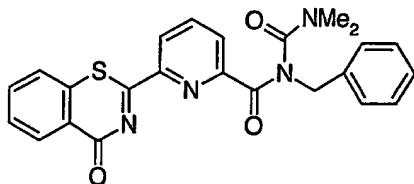
実測値 C, 67.47 ; H, 3.91 ; N, 11.21

実施例 5 2 N,N-ジメチル-N'-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]カルボニル]-N'-プロピルウレア



- 5 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.6 g, 9.6 mmol), N-[(6-シアノ-2-ピリジル)カルボニル]-N',N'-ジメチル-N-プロピルウレア (1.2 g, 4.7 mmol), トリエチルアミン (2.0 ml, 14 mmol) およびトルエン (4 ml) の混合物を 9 時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-テトラヒドロフランから再結晶して標記化合物 (1.36 g, 72 %) を結晶として得た。
- 10 融点 190.8-192.4 °C.
- IR (KBr): 2962, 1682, 1666, 1537, 1379, 1305, 1126, 750, 731 cm^{-1} .
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.78 (2H, m), 2.98 (6H, s), 3.77 (2H, m), 7.61-7.71 (3H, m), 8.04 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.56 (1H, m), 8.62 (1H, m).
- 15 元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 60.59 ; H, 5.08 ; N, 14.13
実測値 C, 60.54 ; H, 5.15 ; N, 14.23

実施例 5 3 N-ベンジル-N',N'-ジメチル-N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]カルボニル]ウレア



20

実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (1.8 g, 10.7 mmol), N-ベンジル-N-[(6-シアノ-2-ピリジル)カルボニル]-N',N'-ジメチルウレア (1.6 g, 5.4 mmol), トリエチルアミン (2.0 ml, 14 mmol) およびトルエン (4 ml) の混

化合物を8時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-クロロベンゼンから再結晶して標記化合物(2.2 g, 93 %) を結晶として得た。

融点 222.2-224.0 °C.

IR (KBr): 2947, 1678, 1666, 1537, 1373, 1302, 1234, 1165, 1095, 733 cm^{-1} .

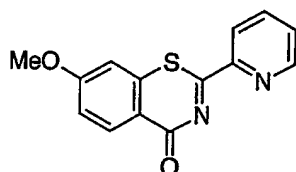
5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.70 (6H, br s), 5.08 (2H, s), 7.29-7.37 (3H, m), 7.47-7.49 (2H, m), 7.64-7.71 (3H, m), 8.04 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.55 (1H, m), 8.65 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 64.85 ; H, 4.54 ; N, 12.60

実測値 C, 64.77 ; H, 4.49 ; N, 12.57

10

実施例54 7-メトキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例9と同様にして、2-メルカプト-4-メトキシ安息香酸 (1.4 g, 7.9 mmol), 2-シアノピリジン (0.89 g, 8.5 mmol) 及びピリジン (10 ml) の混合物を
15 10時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ヘキサン-テトラヒドロフランから再結晶して標記化合物(1.0 g, 47 %) を結晶として得た。

融点 200.0-202.2 °C.

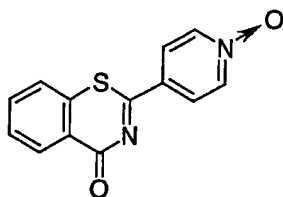
IR (KBr): 1643, 1603, 1566, 1487, 1278, 1251, 1020, 796 cm^{-1} .

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 7.01 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=2.4, 8.9$ Hz), 7.52 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.49 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J=0.9, 7.9$ Hz), 8.72 (1H, dd, $J=0.7, 4.7$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.21 ; H, 3.73 ; N, 10.36

実測値 C, 62.28 ; H, 3.61 ; N, 10.41

25 実施例55 2-(4-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン N-オキシド



2-(4-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (1.00 g, 4.1 mmol) をクロロホルム (20 ml) に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.92 g, 4.1 mmol) を加え室温で24 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (20:1, v/v) で溶出し、ジイソプロピルエーテル-メタノールから再結晶して、標記化合物 (0.18 g, 16 %) を結晶として得た。

融点 248.2-251.7 °C.

IR (KBr): 3115, 1658, 1610, 1514, 1479, 1440, 1304, 1277, 1244, 1167, 1091, 842, 750 cm⁻¹.

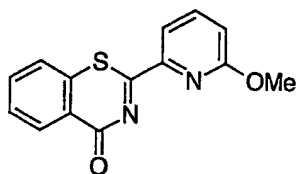
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.75 (1H, m), 7.83-7.91 (2H, m), 8.12 (2H, d, J=6.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.41 (2H, d, J=6.4 Hz).

元素分析値 C₁₃H₈N₂O₂Sとして 計算値 C, 60.93 ; H, 3.15 ; N, 10.93

実測値 C, 60.85 ; H, 3.08 ; N, 10.96

15

実施例 56 2-(6-メトキシ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (0.56 g, 3.4 mmol), 2-シアノ-6-メトキシピリジン (0.45 g, 3.4 mmol)、トリエチルアミン (0.70 ml, 5.0 mmol) 及びトルエン (50 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.12 g, 13 %) を結晶として得た。

融点 226.0-226.1 °C.

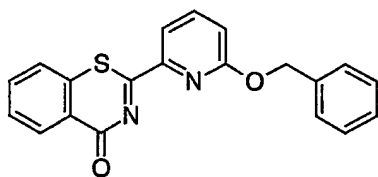
IR (KBr): 1649, 1529, 1469, 1273, 1244, 1149, 1097, 1033, 808, 725 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.10 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.59-7.68 (3H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.13-8.16 (1H, m), 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.21 ; H, 3.73 ; N, 10.36

5 実測値 C, 62.12 ; H, 3.73 ; N, 10.44

実施例 57 2-[6-(ベンジルオキシ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



10 実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (0.40 g, 2.4 mmol)、2-ベンジルオキシ-6-シアノピリジン (0.50 g, 2.4 mmol)、トリエチルアミン (0.50 ml, 3.6 mmol) 及びトルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.21 g, 26 %) を結晶として得た。

15 融点 240.9-241.0 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 1637, 1572, 1529, 1504, 1442, 1256, 1128, 1097, 1030, 808, 760 cm^{-1} .

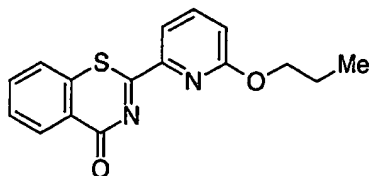
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.55 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.34-7.43 (3H, m), 7.55 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 7.78 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 8.16

20 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 69.35 ; H, 4.07 ; N, 8.09

実測値 C, 69.14 ; H, 3.99 ; N, 8.13

実施例 58 2-(6-プロポキシ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (0.24 g, 1.4 mmol), 2-シア
ノ-6-プロボキシピリジン (0.23 g, 1.4 mmol)、トリエチルアミン (0.30 ml,
2.1 mmol) 及びトルエン (20 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。反応混合物
5 を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサ
ン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して標記化
合物 (0.03 g, 7 %) を結晶として得た。

融点 138.3-140.0 °C.

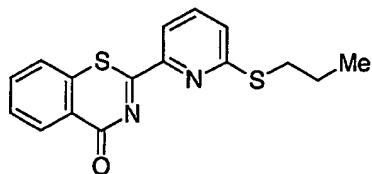
IR (KBr): 1651, 1595, 1574, 1537, 1446, 1294, 1277, 1238, 1028, 810, 740,
10 727 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.86-1.95 (2H, m), 4.43 (2H, t,
 $J=6.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.62-7.77 (4H, m), 8.12 (1H, d, $J=7.3$
Hz), 8.53-8.56 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 64.41 ; H, 4.73 ; N, 9.39

15 実測値 C, 64.20 ; H, 4.72 ; N, 9.43

実施例 5 9 2-(6-プロピルチオ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 1 と同様にして、チオサリチル酸メチル (0.67 g, 4.0 mmol), 2-シア
20 ノ-6-プロピルチオピリジン (0.72 g, 4.0 mmol)、トリエチルアミン (0.84 ml,
6.0 mmol) 及びトルエン (50 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。反応混合物
を減圧下濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して標記化合物 (0.46 g,
37 %) を結晶として得た。

融点 124.5-125.1 °C.

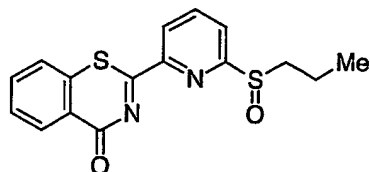
IR (KBr): 1658, 1572, 1537, 1433, 1284, 1230, 1149, 1095, 985, 742 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.82-1.94 (2H, m), 3.30 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.55-7.88 (4H, m), 8.19 (1H, d, $J=7.6$ Hz),
5 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 61.12 ; H, 4.49 ; N, 8.91

実測値 C, 60.72 ; H, 4.22 ; N, 9.05

実施例 60 2-(6-プロピルスルフィニル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-
10 4-オン



実施例 59 で得られた 2-(6-プロピルチオ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.15 g, 0.48 mmol) の酢酸エチル (50 ml) 溶液中にかき混ぜながら、
3-クロロ過安息香酸 (約50 %含有, 0.17g, 0.49 mmol) の酢酸エチル溶液 (20 ml)
15 を滴下した。反応混合物を室温で18 時間かき混ぜ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml x 2)、続いて飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (0.12 g, 76 %) を結晶として得た。

融点 174.8-175.4 °C

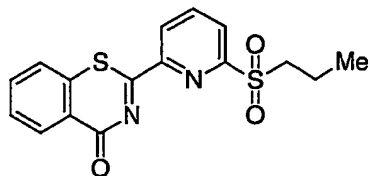
20 IR (KBr): 1653, 1570, 1533, 1437, 1298, 1057, 1041, 1030, 733 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.60-1.73 (1H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 7.61-7.74 (3H, m), 8.16 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.55-8.60 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 58.16; H, 4.27; N, 8.48

25 実測値 C, 58.17; H, 4.47; N, 8.62

実施例 6 1 2-(6-プロピルスルホニル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



実施例 6 0 で得られた 2-(6-プロピルスルフィニル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベン
 5 ゾチアジン-4-オン (0.20 g, 0.64 mmol) の酢酸エチル (50 ml) 溶液中にかき混
 ぜながら、3-クロロ過安息香酸 (約 50 % 含有, 0.44g, 1.2 mmol) の酢酸エチル溶
 液 (10 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間かき混ぜ、飽和炭酸水素ナト
 リウム溶液 (50 ml x 2)、続いて飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に
 濃縮した。残留物をエタノールから再結晶して標記化合物 (0.09 g, 41 %) を結
 10 晶として得た。

融点 173.8-174.5 °C

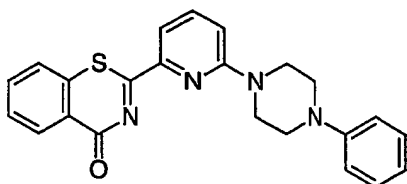
IR (KBr): 1662, 1570, 1533, 1439, 1298, 1120, 1095, 1062, 993, 733 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.10 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.86-1.96 (2H, m), 3.49-3.52
 (2H, m), 7.66-7.74 (3H, m), 8.21 (3H, t, J=7.8 Hz), 8.30-8.33 (1H, m),
 15 8.56-8.58 (1H, m), 8.58-8.78 (1H, m).

元素分析値 C₁₆H₁₄N₂O₃S₂ として 計算値 C, 55.47; H, 4.07; N, 8.09

実測値 C, 55.44; H, 3.84; N, 8.04

実施例 6 2 2-[6-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチ
 20 アジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (0.25 g, 1.5 mmol)、2-シアノ-6-(4-フェニル-1-ピ
 ペラジニル)ピリジン (0.40 g, 1.5 mmol)、トリエチルアミン (0.32 ml, 2.3

mmol) 及びトルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮し、粗結晶をエタノールから再結晶して標記化合物 (0.20 g, 33 %) を得た。

融点 245.8 °C (分解)

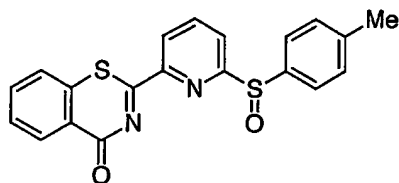
5 IR (KBr): 1655, 1593, 1535, 1444, 1232, 1095, 1006, 937, 746 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.36-3.40 (4H, m), 3.83-3.92 (4H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 7.00-7.02 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.60-7.71 (4H, m), 7.88 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.53-8.56 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$ として 計算値 C, 68.98; H, 5.03; N, 13.99

10 実測値 C, 68.66; H, 4.95; N, 13.83

実施例 6 3 2-[6-[(4-メチルフェニル)スルフィニル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15 実施例 4 6 で得られた2-[6-(4-メチルフェニルチオ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.40 g, 1.1 mmol) のクロロホルム (50 ml) 溶液中にかき混ぜながら、3-クロロ過安息香酸 (約70 %含有, 0.27 g, 1.1 mmol) のクロロホルム溶液 (10 ml) を滴下した。反応混合物を室温で3 時間かき混ぜた後、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.23 g, 54 %) を結晶として得た。

融点 228.0-228.2 °C

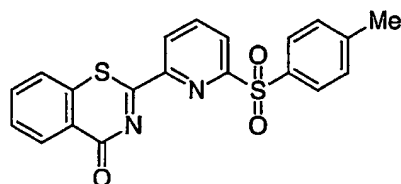
IR (KBr): 1660, 1570, 1533, 1437, 1298, 1049, 1030, 991, 733 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.65-7.67 (3H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.08 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.25-8.28 (1H, m), 8.49-8.53 (1H m).

元素分析値 $C_{20}H_{14}N_2O_2S_2$ として 計算値 C, 63.47; H, 3.73; N, 7.40

実測値 C, 63.33; H, 4.02; N, 7.40

実施例 6 4 2-[6-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベン
5 ゾチアジン-4-オン



2-[6-[(4-メチルフェニル)スルフィニル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジ
ン-4-オン (0.35 g, 1.0 mmol) のクロロホルム (50 ml) 溶液中にかき混ぜながら、
3-クロロ過安息香酸 (約70 %含有, 0.53 g, 2.1 mmol) のクロロホルム溶液 (10
10 ml) を滴下した。反応混合物を室温で5 時間かき混ぜた後、減圧下に濃縮した。
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル
(1:1, v/v) で溶出し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.25 g, 64 %) を
結晶として得た。

融点 219.6 °C (分解)

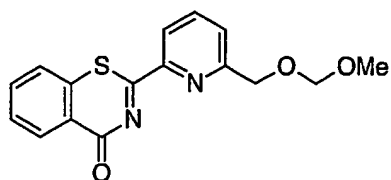
15 IR (KBr): 1660, 1645, 1570, 1533, 1437, 1300, 1170, 1032, 746 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.44 (3H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.63-7.73 (3H, m), 8.06-8.15 (3H, m), 8.35-8.38 (1H, m), 8.52-8.55 (1H, m), 8.62-8.65 (1H, m).

元素分析値 $C_{20}H_{14}N_2O_3S_2$ として 計算値 C, 60.90; H, 3.58; N, 7.10

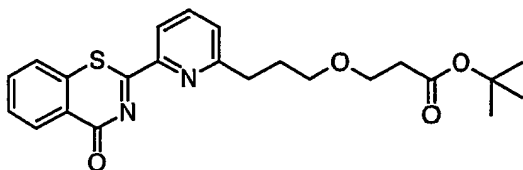
20 実測値 C, 60.78; H, 3.71; N, 7.03

実施例 6 5 2-[(6-メトキシメトキシメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチア
ジン-4-オン



- 実施例 40 で得られた 2-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.13 g, 0.5 mmol) 及びジイソプロピルアミン (3 ml) の混合物中に室温でクロロメチルメチルエーテル (0.40 g, 5.0 mmol) を滴下した。18 時間
- 5 かき混ぜた後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 ml x 2) で抽出した。抽出液を 5 % HCl (100 ml x 2)、続いて食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出し、エタノールから再結晶することにより標記化合物 (0.29 g, 58 %) を結晶として得た。
- 10 融点 159.6-159.8 °C
- IR (KBr): 1658, 1572, 1531, 1437, 1298, 1269, 1232, 1093, 1053, 912, 802, 738 cm⁻¹.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.46 (3H, s), 4.84 (4H, s), 7.59-7.72 (4H, m), 7.92 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.52-8.57 (1H, m).
- 15 元素分析値 C₁₆H₁₄N₂O₃S として 計算値 C, 61.13; H, 4.49; N, 8.91
実測値 C, 60.88; H, 4.48; N, 8.61

実施例 66 tert-ブチル 3-[3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロポキシ]プロパノエート



20

チオサリチル酸メチル (1.0 g, 6.1 mmol) と tert-ブチル 3-[3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロポキシ]プロパノエート (1.6 g, 5.5 mmol) をトルエン (5.0 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.35 ml, 9.7 mmol) を加えて 14 時間加熱還流し

た。反応液をシリカゲル (110 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2, v/v) で溶出し、標記化合物 (1.7 g, 67 %) の白色結晶を得た。

融点 71.0-71.9 °C

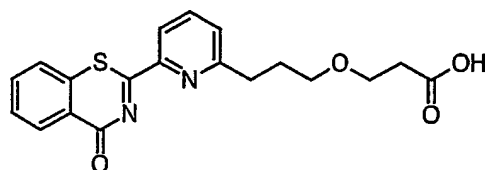
5 IR (KBr) : 1728, 1664, 1572, 1537, 1159 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.57 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.71 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.59-7.71 (3H, m), 7.79 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

10 元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 64.77; H, 6.14; N, 6.57

実測値 C, 64.51; H, 6.01; N, 6.50

実施例 67 3-[3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロポキシ]プロピオン酸



15

tert-ブチル3-[3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロポキシ]プロパノエート (1.70 g, 4.0 mmol) を氷冷下トリフルオロ酢酸 (15 ml) に溶解し、0 °Cで5 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテル (50 ml) を加え30分間攪拌した後、析出した結晶をろ取した。結晶をエタノール-ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (0.57 g, 39 %) の白色結晶を得た。

20

融点 141.0-142.0 °C

IR (KBr) : 3061, 1732, 1658, 1572, 1529, 1305 cm^{-1}

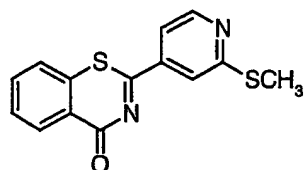
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.98 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.59 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.75 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.59-7.71 (3H, m), 7.79 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

25

元素分析値 $C_{19}H_{18}N_2O_4S$ として 計算値 C, 61.61; H, 4.90; N, 7.56

実測値 C, 61.47; H, 4.94; N, 7.36

実施例 68 2-(2-メチルチオ-4-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



5

チオサリチル酸メチル (0.76 g, 4.5 mmol) と2-メチルチオイソニコチノニトリル (0.34 g, 2.3 mmol) をトルエン (2.0 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.70 ml, 5.0 mmol) を加えて6 時間加熱還流させた。反応液を室温で放冷し、析出した結晶をろ取してエタノールより再結晶し、標記化合物 (0.11g, 17 %) の白色結晶を得た。

10

融点 173.4-173.5 °C

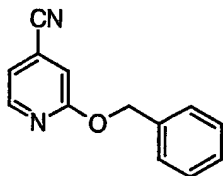
IR (KBr): 1655, 1585, 1520, 1361, 1294 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.59 (3H, s), 7.56-7.73 (4H, m), 7.91 (1H, s), 8.56 (1H, dd, $J=7.5, 1.8$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=5.3$ Hz).

15 元素分析値 $C_{14}H_{10}N_2OS_2$ として 計算値 C, 58.72; H, 3.52; N, 9.78

実測値 C, 58.72; H, 3.47; N, 9.88

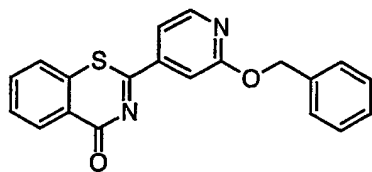
参考例 5 2-ベンジルオキシイソニコチノニトリル



20 水素化ナトリウム (60 % 油性、0.13 g, 3.3 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に懸濁させ、ベンジルアルコール (0.30 g, 3.2 mmol) を加えて30分間攪拌した。2-クロロ-4-シアノピリジン (0.40 g, 2.9 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加え、6 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルと水を加えて攪

- 5 拌し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出し、標記化合物 (0.37 g, 62 %) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.41 (2H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.33-7.45 (5H, m),
 8.31 (1H, d, $J=4.8$ Hz).

実施例 69 2-(2-ベンジルオキシ-4-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 10 チオサリチル酸メチル (0.59 g, 3.5 mmol) と2-(ベンジルオキシ)イソニコチ
 ノニトリル (0.37 g, 1.8 mmol) をトルエン (2.0 ml) に溶解し、トリエチルア
 ミン (0.54 ml, 3.9 mmol) を加えて6時間加熱還流させた。反応液をシリカゲル
 (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1,
 v/v) で溶出し、エタノールより再結晶して標記化合物 (0.20 g, 32 %) の白色結
 晶を得た。

- 15 融点 116.0-116.5 $^{\circ}\text{C}$

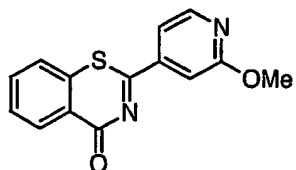
IR (KBr): 1665, 1603, 1529, 1410, 1354, 1288 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.46 (2H, s), 7.35-7.70 (10H, m), 8.36 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.56 (1H, dd, $J=7.5, 1.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 69.35; H, 4.07; N, 8.09

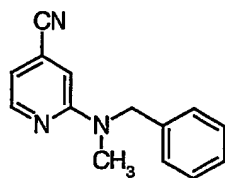
- 20 実測値 C, 69.21; H, 4.26; N, 8.09

実施例 70 2-(2-メトキシ-4-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



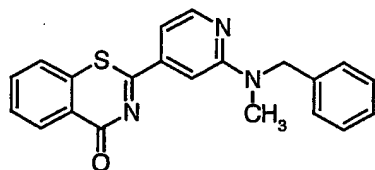
- 2-クロロ-4-シアノピリジン (0.40 g, 2.9 mmol) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、12 %リチウムメチラートのメタノール溶液 (1.0 g, 3.2 mmol) を加えて6 時間加熱還流した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して2-メ
- 5 トキシイソニコチノニトリルを含む混合物 (0.30 g) を得た。本品とチオサリチル酸メチル (1.0 g, 5.9 mmol) をトルエン (3.0 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.0 ml, 7.2 mmol) を加えて8 時間加熱還流させた。反応液をシリカゲル (60 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出し、標記化合物 (0.05 g, 8 %) の白色結晶を得た。
- 10 融点 148.8-150.5 °C
 IR (KBr): 1662, 1525, 1448, 1387, 1315 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.01 (3H, s), 7.46 (1H, s), 7.56-7.74 (4H, m), 8.35 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.56 (1H, dd, $J=7.5, 1.8$ Hz).
 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.21; H, 3.73; N, 10.36
 15 実測値 C, 61.95; H, 3.49; N, 10.17

参考例 6 2-[N-ベンジル-N-メチルアミノ]イソニコチノニトリル



- 2-クロロ-4-シアノピリジン (0.40 g, 2.9 mmol) をN-メチルピロリドン (2.0 ml) に溶解し、N-メチル-N-ベンジルアミン (1.0 ml, 7.8 mmol) を加えて
- 20 100 °Cで2.5 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出して標記化合物 (0.47 g, 72 %) を得た。
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.08-7.35 (5H, m), 8.28 (1H, d, $J=5.0$ Hz).

実施例 7 1 2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-4-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 5 チオサリチル酸メチル (0.70 g, 4.2 mmol) と2-[N-ベンジル-N-メチルアミノ]イソニコチノニトリル (0.46 g, 2.1 mmol) をトルエン (2.0 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.68 ml, 4.9 mmol) を加えて8時間加熱還流させた。反応液をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出し、エタノールより再結晶して標記化合物 (0.23 g, 15 %) の白色結晶を得た。

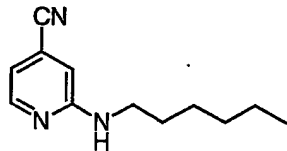
融点 145.9-146.6 °C

IR (KBr): 1662, 1597, 1525, 1494, 1412, 1290 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.14 (3H, s), 4.92 (2H, s), 7.17-7.26 (7H, m), 7.56-7.70 (3H, m), 8.34 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.55 (1H, dd, $J=7.7, 1.8$ Hz).

- 15 元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 70.17; H, 4.77; N, 11.69
実測値 C, 69.92; H, 4.65; N, 11.70

参考例 7 2-(ヘキシルアミノ)イソニコチノニトリル



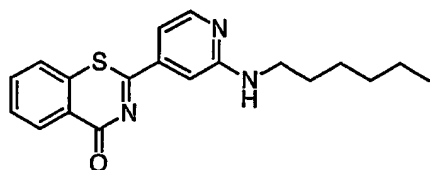
- 20 2-クロロ-4-シアノピリジン (0.40 g, 2.9 mmol) をN-メチルピロリドン (2.0 ml) に溶解し、ヘキシルアミン (1.15 ml, 8.7 mmol) を加えて100 °Cで4 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v)

で溶出し、標記化合物 (0.26 g, 46 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.29–1.44 (6H, m), 1.61 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.26 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.77 (1H, br s), 6.54 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=5.1$ Hz).

5

実施例 7 2 2-[2-(ヘキシルアミノ)-4-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (0.44 g, 2.6 mmol) と2-(ヘキシルアミノ)イソニコチ
10 ノニトリル (0.26 g, 1.3 mmol) をトルエン (2.0 ml) に溶解し、トリエチルア
ミン (0.40 ml, 2.9 mmol) を加えて14 時間加熱還流させた。反応液をシリカゲ
ル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル
(2:1, v/v) で溶出し、エタノールより再結晶して標記化合物 (0.08 g, 18 %) の白
色結晶を得た。

15 融点 133.8–134.6 °C

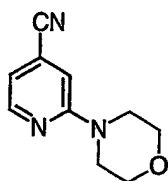
IR (KBr): 3375, 1649, 1601, 1518, 1292 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.31–1.42 (6H, m), 1.65 (2H,
q, $J=7.2$ Hz), 3.35 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.74 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.16
(1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.63–7.74 (2H, m), 8.25 (1H,
20 d, $J=5.3$ Hz), 8.55 (1H, dd, $J=7.5, 1.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 67.23; H, 6.24; N, 12.38

実測値 C, 66.95; H, 6.07; N, 12.37

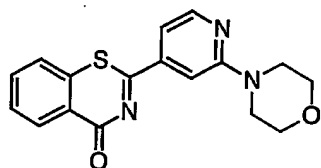
参考例 8 2-モルホリニルイソニコチノニトリル



2-クロロ-4-シアノピリジン (0.40 g, 2.9 mmol) をN-メチルピロリドン (2.0 ml) に溶解し、モルホリン (0.7 ml, 8.0 mmol) を加えて100 °Cで2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取して乾燥し、標記化合物 (0.39 g, 70 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.55 (4H, m), 3.82 (4H, m), 6.79 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

実施例 7 3 2-(2-モルホリニル-4-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



10

チオサリチル酸メチル (0.49 g, 2.9 mmol) と2-モルホリニルイソニコチノニトリル (0.38 g, 2.0 mmol) をトルエン (2.0 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.48 ml, 3.4 mmol) を加えて14時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールより再結晶した。得られた結晶を再度酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.16 g, 25 %) を白色結晶として得た。

融点 157.0-158.0 °C

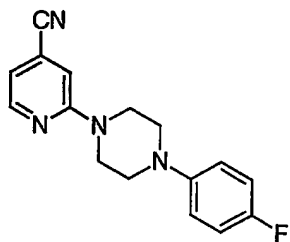
IR (KBr): 1660, 1591, 1525, 1433, 1290 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.64 (4H, m), 3.84 (4H, m), 7.24 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J=7.4, 1.5$ Hz), 7.70 (2H, m), 8.36 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.57 (1H, dd, $J=7.5, 1.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.75; H, 4.65; N, 12.91.

実測値 C, 62.53; H, 4.47; N, 12.92

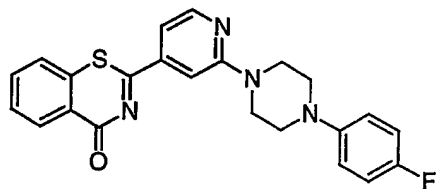
参考例 9 2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]イソニコチノニトリル



- 2-クロロ-4-シアノピリジン (0.40 g, 2.9 mmol) をN-メチルピロリドン (2.0 ml) に溶解し、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン (1.0 g, 5.6 mmol) を加えて100 °Cで10時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶をろ取して標記化合物 (0.70 g, 86 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.34 (4H, m), 3.74 (4H, m), 6.79 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.90-7.03 (4H, m), 8.30 (1H, d, $J=5.0$ Hz).

- 10 実施例 7 4 2-[2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]-4-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- チオサリチル酸メチル (0.70 g, 4.2 mmol) と2-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]イソニコチノニトリル (0.69 g, 2.4 mmol) をトルエン (2.0 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.71 ml, 5.1 mmol) を加えて17時間加熱還流させた後、析出した結晶をろ取した。ろ液を濃縮し、シリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出し、先に得られた結晶と合わせてアセトン-エタノールより再結晶して標記化合物 (0.18 g, 17 %) を白色結晶として得た。

- 20 融点 233.0-233.6 °C

IR (KBr): 1661, 1593, 1523, 1508, 1435, 1290 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.23 (4H, m), 3.84 (4H, m), 6.95-7.00 (4H, m), 7.23

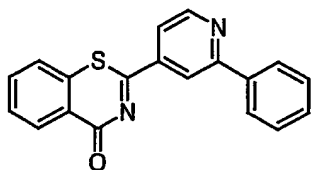
(1H, m), 7.48 (1H, s), 7.58-7.72 (3H, m), 8.37 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.55 (1H, dd, J=7.6, 1.8 Hz).

元素分析値 $C_{23}H_{19}N_4OS$ として 計算値 C, 66.01; H, 4.58; N, 13.39

実測値 C, 65.87; H, 4.77; N, 13.38

5

実施例 75 2-(2-フェニル-4-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 2-クロロ-4-シアノピリジン (0.40 g, 2.9 mmol)、フェニルボロン酸 (0.53 g, 4.3 mmol)、炭酸カリウム (1.0 g, 7.2 mmol) をトルエン-エタノール-水 (4:1:1, 30 ml) に溶解し、減圧下で15分間脱気した後アルゴン雰囲気下でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.17 g, 0.14 mmol) を加え21時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル-水を加え、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去して2-フェニルイソニコチンニトリルの粗生成物を得た。チオサリチル酸メチル (1.10 g, 6.5 mmol) と2-フェニルイソニコチンニトリル (0.50 g, 2.8 mmol) をトルエン (2.0 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.1 ml, 7.9 mmol) を加え18時間加熱還流させた。反応液を室温で放置し、析出した結晶をろ取した。ろ液を濃縮しシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出し、先に得られた結晶と合わせてエタノールより再結晶して標記化合物 (0.34 g, 27 %) を白色結晶として得た。

融点 162.7-163.0 °C

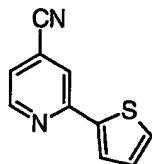
IR (KBr): 1665, 1591, 1525, 1286 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.49-7.74 (6H, m), 7.92 (1H, dd, J=5.1, 1.5 Hz), 8.11 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.91 (1H, d, J=5.1 Hz).

- 25 元素分析値 $C_{19}H_{12}N_2OS$ として 計算値 C, 72.13; H, 3.82; N, 8.85

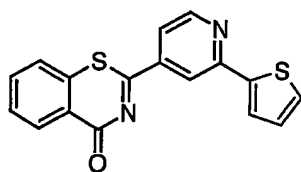
実測値 C, 71.92; H, 3.70; N, 8.69

参考例 10 2-(2-チエニル) イソニコチノニトリル



- 2-クロロ-4-シアノピリジン (0.50 g, 3.6 mmol) と2-チエニルボロン酸
 5 (0.69 g, 5.4 mmol) をトルエン-エタノール (4:1v/v, 25 ml) の混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム (1.3 g, 9.0 mmol) の水溶液 (5 ml) を加えた。減圧下15分間脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.21 mg, 0.2 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で20時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を
 10 留去した。残留物をシリカゲル (60 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出し、得られた固体をエタノールより再結晶し標記化合物 (0.35 g, 52 %) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.16 (1H, dd, J=5.1, 3.9 Hz), 7.34 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.49 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.64 (1H, d, J=3.9 Hz), 8.03 (1H, s), 8.71 (1H,
 15 d, J=5.1 Hz).

実施例 75 2-[2-(2-チエニル)-4-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- チオサリチル酸メチル (0.38 g, 2.2 mmol) と(2-チエニル)イソニコチノニト
 20 リル (0.26 g, 1.4 mmol) をトルエン (2.0 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.39 ml, 2.8 mmol) を加えて24時間加熱還流させた。反応液をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) の溶出し、エタノールより再結晶して標記化合物 (0.22 g, 30 %) を白色結晶と

して得た。

融点 160.4-161.1 °C

IR (KBr): 1662, 1591, 1522, 1285 cm^{-1} .

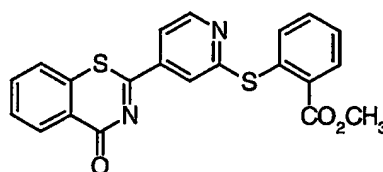
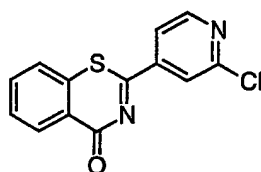
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.16 (1H, dd, $J=5.0, 3.7$ Hz), 7.46 (1H, m), 7.61-7.81

5 (5H, m), 8.37 (1H, s), 8.57 (1H, m), 8.76 (1H, d, $J=5.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 63.33; H, 3.13; N, 8.69

実測値 C, 63.19; H, 3.19; N, 8.63

実施例 76 及び 77 2-(2-クロロ-4-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン
10 及びメチル2-[[4-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]チオ]ベンゾエート
ベンゾエート



チオサリチル酸メチル (3.6 g, 21.6 mmol) と2-クロロ-4-シアノピリジン
(3.0 g, 21.7 mmol) をトルエン (5.0 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4.5
15 ml, 32.3 mmol) を加えて22時間加熱還流させた。反応液をシリカゲル (120 g) を
用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) で溶出
し、アセトン-酢酸エチルより再結晶して2-(2-クロロ-4-ピリジル)-4H-1,3-ベン
ゾチアジン-4-オン (0.47 g, 8.0 %) を白色結晶として得た。

融点 177.8-178.4 °C

20 IR (KBr): 1665, 1587, 1522, 1294 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (1H, m), 7.74 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J=5.1$ Hz),

8.10 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=5.1$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_2\text{OSCl}$ として 計算値 C, 56.83; H, 2.57; N, 10.20

実測値 C, 56.58; H, 2.28; N, 10.19

25 酢酸エチルで溶出される画分を集めて濃縮し、酢酸エチルより再結晶してメチル
2-[[4-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]チオ]ベンゾエー

ト (0.55 g, 6.0 %) を白色結晶として得た。

融点 137.0-137.9 °C

IR (KBr): 1714, 1665, 1523, 1291 cm^{-1} .

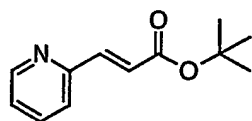
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 7.40-7.70 (6H, m), 7.81 (1H, m), 7.94

5 (2H, m), 8.55 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=5.1$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 62.05; H, 3.47; N, 6.89

実測値 C, 61.88; H, 3.30; N, 6.68

参考例 1 1 tert-ブチル (E)-3-(2-ピリジル)-2-プロペノエート

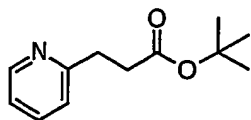


10

水素化ナトリウム (60 %油性, 0.6 g, 15.7 mmol) をヘキサンで洗浄した後、
テトラヒドロフラン (5 ml) に懸濁させ、tert-ブチルジエチルホスフィノアセ
テート (2.5 g, 9.8 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を氷冷下加えた。
室温に戻して30分間攪拌した後、再度氷冷して2-ホルミルピリジン (1.0 g, 9.3
15 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液を加え、0 °C で1.5時間攪拌した。反
応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した後、残留物をシリカゲル
(60 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1,
v/v) の溶出画分を集めて濃縮し、標記化合物 (1.5 g, 77 %) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 6.82 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.23 (1H, m),
7.41 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.70 (1H, t, $J=7.8$ Hz),
8.63 (1H, d, $J=4.5$ Hz).

参考例 1 2 tert-ブチル 3-(2-ピリジル) プロパノエート

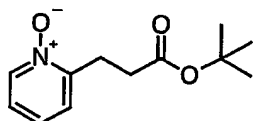


25

- tert-ブチル (E)-3-(2-ピリジル)-2-プロペノエート (1.1 g, 5.4 mmol) をエタノール (12 ml) に溶解し、ギ酸アンモニウム (2.0 g, 32.0 mmol) の水 (3 ml) 溶液を加えて1.5時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルと水を加えてろ過した後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して標記化合物 (1.0 g, 94 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.70 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.07 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.11 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=4.8$ Hz).

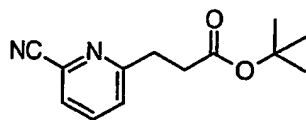
- 10 参考例 1 3 tert-ブチル 3-(1-オキシド-2-ピリジル) プロパノエート



- tert-ブチル 3-(2-ピリジル) プロパノエート (1.0 g, 5.0 mmol) を酢酸エチル (5 ml) に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (約70 %, 1.3 g, 5.2 mmol) を加えて室温で14時間攪拌した。反応液をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (5:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.9 g, 80 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.76 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.17 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.15-7.32 (3H, m), 8.24 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

- 20 参考例 1 4 tert-ブチル 3-(6-シアノ-2-ピリジル) プロパノエート

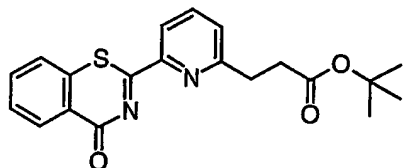


- tert-ブチル 3-(1-オキシド-2-ピリジル) プロパノエート (0.88 g, 3.9 mmol) をニトロエタン (5 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.78 g, 7.9 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.85 g, 7.9 mmol) を加えて室温で48時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.75 g, 82 %) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.74 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.12 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

- 実施例 78 tert-ブチル 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-
10 ピリジル]プロパノエート



- tert-ブチル 3-(6-シアノ-2-ピリジル)プロパノエート (0.74 g, 3.2 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.1 g, 6.4 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.4 ml, 9.7 mmol) を加えて7.5時間加熱還流した。反応液を
15 シリカゲル (75 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、エタノール-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.68 g, 57 %) を白色結晶として得た。

融点 165.8-166.0 °C

IR (KBr): 1719, 1663, 1570, 1534, 1151 cm^{-1} .

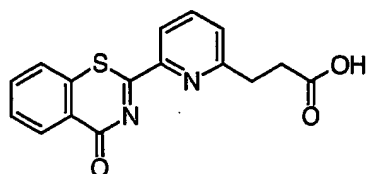
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.89 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.21 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 7.80 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.9$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 65.20; H, 5.47; N, 7.60

実測値 C, 65.17; H, 5.31; N, 7.66

実施例 79 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロ

ピオン酸



- tert-ブチル 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (0.50 g, 1.4 mmol) を氷冷下、トリフルオロ酢酸 (3 ml) に溶解し、2.5時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ過してテトラヒドロフラン-エタノールより再結晶して標記化合物 (0.33 g, 77 %) を白色結晶として得た。

融点 243.2-243.5 °C

IR (KBr): 3194, 1721, 1630, 1526, 1221 cm^{-1} .

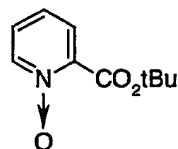
- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.82 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 3.17 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.72-7.94 (3H, m), 8.01 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 12.18 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 61.53; H, 3.87; N, 8.97

実測値 C, 61.43; H, 3.67; N, 8.95

15

参考例15 tert-ブチル 2-ピリジンカルボキシレート N-オキシド

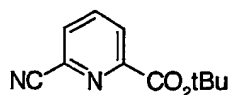


- tert-ブチル 2-ピリジンカルボキシレート (14.0 g, 78 mmol) を酢酸エチル (200 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %, 26.2 g, 117 mmol) を加え室温で40 時間かき混ぜた。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-アセトン (1:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (12.4 g, 81 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (9H, s), 7.23-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, m), 8.20

(1H, m).

参考例 16 tert-ブチル 6-シアノ-2-ピリジンカルボキシレート



- 5 tert-ブチル 2-ピリジンカルボキシレート N-オキシド (12.4 g, 63 mmol)、トリメチルシリルシアニド (9.6 g, 96 mmol)、N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (10.3 g, 95 mmol) 及びニトロエタン (80 ml) の混合物を室温で3日かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出し、テトラヒドロフラン-ヘキサン
- 10 から再結晶して標記化合物 (11.1 g, 85 %) を得た。

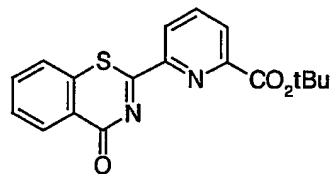
融点 156.1-157.1 °C

IR (KBr): 3053, 2982, 2235, 1730, 1576, 1305, 1167, 993, 846, 773 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.64 (9H, s), 7.83 (1H, dd, J= 1.0, 7.6 Hz), 7.98 (1H, dd, J= 7.6, 8.0 Hz), 8.23 (1H, dd, J= 1.0, 8.0 Hz).

- 15 元素分析値 C₁₁H₁₂N₂O₂として 計算値 C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72
実測値 C, 64.73; H, 5.75; N, 13.87

実施例 80 tert-ブチル 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキシレート



20

tert-ブチル 6-シアノ-2-ピリジンカルボキシレート (1.1 g, 5.3 mmol)、チオサリチル酸メチル (1.8 g, 10.7 mmol)、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) 及びトルエン (4 ml) の混合物を12 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して、標記化合物 (1.3 g,

70 %)を得た。

融点 185.0-185.5 °C

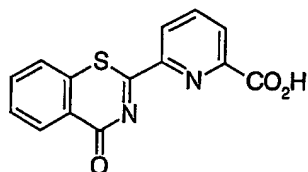
IR (KBr): 2976, 1738, 1664, 1539, 1304, 1149, 742, 729 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (9H, s), 7.63-7.70 (3H, m), 8.03 (1H, dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz), 8.24 (1H, dd, $J = 1.0$, 7.8 Hz), 8.56 (1H, m), 8.67 (1H, dd, $J = 1.0$, 7.8 Hz).

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 63.51; H, 4.74; N, 8.23

実測値 C, 63.41; H, 4.74; N, 8.10

10 実施例 8 1 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボン酸



tert-ブチル 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキシレート (400 mg, 1.1 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (10 ml) の混合物を氷冷下
 15 3 時間かき混ぜた後、ジイソプロピルエーテルを加えた。析出した結晶をろ取し、メタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して標記化合物 (245 mg, 73 %) を得た。

融点 260.2-260.5 °C

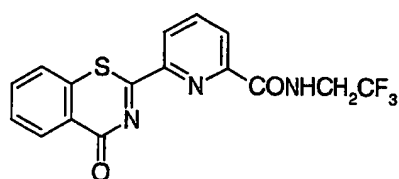
IR (KBr): 3202, 1726, 1633, 1527, 1311, 1157, 1103, 742 cm^{-1} .

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.73 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.25-8.38 (3H, m), 8.53 (1H, dd, $J = 1.2$, 7.5 Hz), 13.69 (1H, br s).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 57.33; H, 3.09; N, 9.55

実測値 C, 57.39; H, 3.37; N, 9.30

25 実施例 8 2 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-ピリジンカルボキサミド



6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボン酸 (350 mg, 1.2 mmol)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (以後WSCと略す) (480 mg, 2.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (以後HOBtと略す) (335 mg, 2.5 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (以後DMFと略す) (15 ml) の混合物を室温で9時間かき混ぜた。反応混合物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:3, v/v) で溶出し、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (114 mg, 25 %) を得た。

融点 242.6-244.2 °C

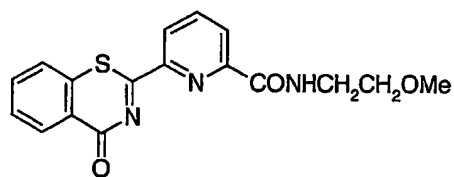
IR (KBr): 3404, 1691, 1664, 1537, 1290, 1267, 1167 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.23 (2H, m), 7.64-7.75 (3H, m), 8.13 (1H, m), 8.19 (1H, br s), 8.45 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_3$ として 計算値 C, 52.60; H, 2.76; N, 11.50

実測値 C, 52.29; H, 2.64; N, 11.34

実施例 83 N-(2-メトキシエチル)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキサミド



6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボン酸 (350 mg, 1.2 mmol)、WSC (471 mg, 2.4 mmol)、HOBt (332 mg, 2.4 mmol) 及びDMF (10 ml)

の混合物を80℃で17時間かき混ぜた。反応混合物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (50:1, v/v) で溶出し、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (167 mg, 40 %) を得た。

5 融点 175.5-176.7℃

IR (KBr): 3397, 2928, 1691, 1660, 1574, 1539, 1520, 1452, 1292, 1122, 746 cm^{-1} .

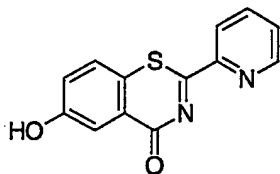
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.48 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 3.76 (2H, m), 7.65-7.73 (3H, m), 8.09 (1H, m), 8.27 (1H, br s), 8.43 (1H, dd, $J=0.9$, 7.7 Hz), 8.57 (1H, m), 8.66 (1H, dd, $J=0.9$, 7.8 Hz).

10

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 59.81; H, 4.43; N, 12.31

実測値 C, 59.61; H, 4.64; N, 11.83

実施例 8 4 6-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15

5-ヒドロキシサリチル酸 (2.0 g, 11 mmol)、2-シアノピリジン (1.2 g, 11 mmol) 及びピリジン (10 ml) の混合物を1時間加熱還流した。冷後析出した結晶をろ取し、ジメチルスルホキシド-酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して標記化合物 (1.08 g, 36 %) を得た。

20 融点 313.3-315.0℃

IR (KBr): 3148, 1618, 1525, 1477, 1332, 1240, 1059, 792 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.30 (1H, dd, $J=2.7$, 8.7 Hz), 7.71-7.78 (3H, m), 8.10 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.78 (1H, m), 10.43 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 60.93; H, 3.15; N, 10.93

25 実測値 C, 60.75; H, 3.05; N, 10.74

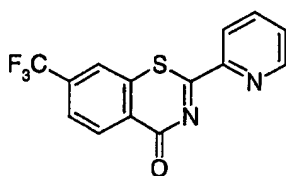
参考例 17 4-トリフルオロメチルチオサリチル酸

- 2-アミノ-4-トリフルオロメチル安息香酸 (5.0 g, 24 mmol)、水酸化ナトリウム (1.0 g, 25 mmol)、亜硝酸ナトリウム (1.7 g, 24 mmol) 及び水 (40 ml) の混合物を濃塩酸 (10 ml) 及び氷 (10 g) の混合物中に反応温度を 0-5 °C に保ちながら滴下した。同温度で 30 分かき混ぜ、酢酸カリウムで中和した後、反応混合物を 80 °C でジチオ炭酸 0-エチルカリウム (11.7 g, 73 mmol) の水溶液 (40 ml) に加えた。80 °C で 20 分かき混ぜた後、濃塩酸で pH 3 とした。水層を分離し、油状物を 10 % 水酸化ナトリウム水溶液 (25 g) に加え、80 °C で 2 時間かき混ぜた。ハイドロサルファイトナトリウム (3 g) を加え、80 °C で 10 分かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を冷却後、濃塩酸で pH 4 とした。析出した結晶をろ取し、メタノール (5 ml) 及びジイソプロピルエーテル (100 ml) に溶解し乾燥した。溶媒を減圧下に留去して標記化合物 (4.1 g, 77 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.78 (1H, s), 7.44 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.59 (1H, s), 8.24 (1H, d, J= 8.2 Hz).

15

実施例 85 2-(2-ピリジル)-7-トリフルオロメチル-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 4-トリフルオロメチルチオサリチル酸 (2.5 g, 11 mmol)、2-シアノピリジン (1.2 g, 11 mmol) 及びピリジン (10 ml) の混合物を 10 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (1.9 g, 54 %) を得た。

融点 175.8-177.0 °C

IR (KBr): 3049, 1678, 1660, 1574, 1537, 1334, 1305, 1172, 1084, 792 cm⁻¹.

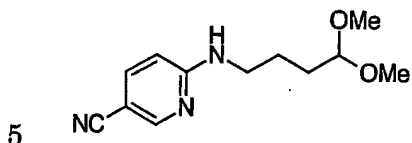
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.57 (1H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 7.94 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J=0.9, 7.9 Hz), 8.66 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.76 (1H, m).

25

元素分析値 $C_{14}H_{17}N_2OSF_3$ として 計算値 C, 54.54; H, 2.29; N, 9.09

実測値 C, 54.58; H, 2.14; N, 9.15

参考例 18 6-[(4,4-ジメトキシブチル)アミノ]ニコチンニトリル



2-クロロ-5-シアノピリジン (8.0 g, 57 mmol)、4-アミノブチルアルデヒドジメチルアセタール (19.2 g, 144 mmol) 及びエタノール (120 ml) の混合物を15時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (11.8 g, 87 %) を得た。

融点 74.0-76.0 °C

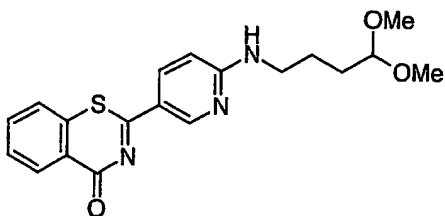
IR (KBr): 3358, 2949, 2216, 1606, 1518, 1371, 1130, 1070, 823 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.70-1.72 (4H, m), 3.33 (6H, s), 3.36 (2H, m), 4.39 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 6.36 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=2.2$, 8.8 Hz), 8.35 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値 $C_{12}H_{17}N_3O_2$ として 計算値 C, 61.26; H, 7.28; N, 17.86

実測値 C, 61.29; H, 6.98; N, 17.82

実施例 86 2-[6-[(4,4-ジメトキシブチル)アミノ]-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



6-[(4,4-ジメトキシブチル)アミノ]ニコチンニトリル (4.5 g, 19 mmol)、チオサリチル酸メチル (6.5 g, 38 mmol)、トリエチルアミン (6.0 ml, 43 mmol) 及びト

ルエン (15 ml) の混合物を 20 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (4.0 g, 56 %) を得た。

融点 157.2-158.5 °C

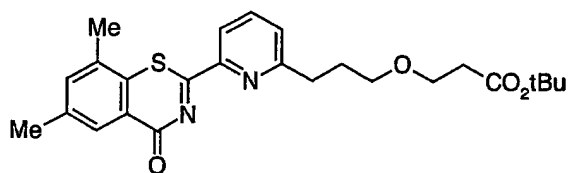
IR (KBr): 3290, 2947, 1604, 1504, 1454, 1248, 1128, 1099, 1066, 744 cm^{-1} .

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.74 (4H, m), 3.34 (6H, s), 3.43 (2H, m), 4.41 (1H, m), 5.37 (1H, br s), 6.45 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=1.3$, 7.7 Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 8.28 (1H, dd, $J=2.4$, 9.0 Hz), 8.50 (1H, dd, $J=1.7$, 7.7 Hz), 8.93 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 61.44; H, 5.70; N, 11.31

- 10 実測値 C, 61.41; H, 5.90; N, 11.44

実施例 87 tert-ブチル 3-[6-(6,8-ジメトキシ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロポキシ]プロパノエート



- 15 3,5-ジメチルチオサリチル酸 (1.1 g, 6.1 mmol)、tert-ブチル 3-[3-(6-シアノ-2-ピリジル)プロポキシ]プロパノエート (1.6 g, 5.5 mmol) 及びピリジン (10 ml) の混合物を 8 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (1.4 g, 51 %) を得た。

- 20 融点 105.3-107.3 °C

IR (KBr): 2974, 2930, 2868, 1730, 1659, 1537, 1454, 1365, 1323, 1159, 1115 cm^{-1} .

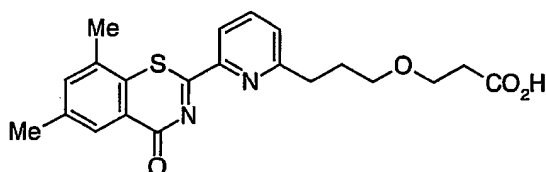
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.12 (2H, tt, $J=6.4$, 7.5 Hz), 2.46 (3H, s), 2.50 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.55 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.57 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.70 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J=7.5$, 7.7 Hz), 8.26 (1H, s), 8.36 (1H, d,
- 25

J=7.7 Hz).

元素分析値 $C_{25}H_{30}N_2O_4S$ として 計算値 C, 66.05; H, 6.65; N, 6.16

実測値 C, 66.06; H, 6.85; N, 6.12

- 5 実施例 8 8 3-[6-(6,8-ジメトキシ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロポキシ]プロパン酸

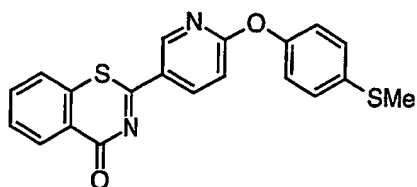


- tert-ブチル3-[6-(6,8-ジメトキシ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロポキシ]プロパノエート (1.1 g, 2.4 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) の混合物を氷冷下3 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (10:1, v/v) で溶出し、エタノール-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.48 g, 49 %) を得た。

融点 156.5-157.1 °C

- 15 IR (KBr): 2943, 2868, 1730, 1655, 1535, 1327, 1182, 1113, 993 cm^{-1} .
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.11 (2H, tt, J=6.2, 7.5 Hz), 2.43 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.95 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.57 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.74 (2H, t, J=6.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J= 7.5, 7.7 Hz), 8.22 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=7.7 Hz).
 20 元素分析値 $C_{21}H_{22}N_2O_4S \cdot 0.5H_2O$ として 計算値 C, 61.90; H, 5.69; N, 6.87
 実測値 C, 62.14; H, 5.48; N, 6.79

実施例 8 9 2-[2-(4-メチルチオ)フェノキシ-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (0.86 g, 5.1 mmol)、4-(4-メチルチオフェノキシ)ベンゾニトリル (1.21 g, 5.0 mmol)、トリエチルアミン (1.00 ml, 7.2 mmol) 及びトルエン (10 ml) の混合物を窒素気流中16 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して題記化合物 (0.21 g, 11 %) を得た。

mp 140.5-140.6 °C

IR (KBr): 1661, 1599, 1584, 1522, 1476, 1439, 1372, 1279, 1238, 1204, 1165, 1127, 1096, 1065, 1030, 1015, 924, 837, 745 cm⁻¹.

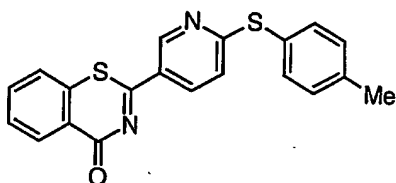
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.50 (3H, s), 6.94-7.02 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.35-8.59 (2H, m), 8.93 (1H, d, J=2.5 Hz).

元素分析値 C₂₀H₁₄N₂O₂S₂として 計算値 C, 63.47; H, 3.73; N, 7.40

実測値 C, 63.20; H, 3.83; N, 7.43

15

実施例 90 2-[2-(4-メチル)フェニルチオ-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (1.50 g, 8.9 mmol)、2-(4-メチルフェニルチオ)-5-ピリジンニトリル (2.00 g, 8.8 mmol)、トリエチルアミン (1.80 ml, 12.9 mmol) 及びトルエン (10 ml) の混合物を窒素気流中10 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチ

ル-ヘキサン (3:1, v/v) で溶出し、エタノールから再結晶して題記化合物 (0.39 g, 12 %) を得た。

mp 172.6-172.8 °C

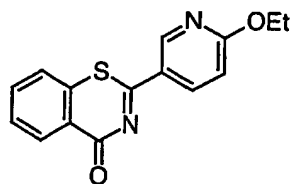
IR (KBr): 1661, 1578, 1516, 1448, 1360, 1289, 1238, 1111, 1096, 920 cm^{-1} .

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.25-7.74 (7H, m), 8.24 (1H, dt, $J=2.0, 6.7$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 9.14 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 66.27; H, 3.89; N, 7.73

実測値 C, 66.31; H, 3.86; N, 7.75

10 実施例 9 1 2-(6-エトキシ-3-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (1.85 g, 11.0 mmol)、2-エトキシ-5-シアノピリジン (1.48 g, 10.0 mmol)、トリエチルアミン (1.80 ml, 12.9 mmol) 及びトルエン (10 ml) の混合物を窒素気流中18 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留

15 物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) で溶出し、クロロホルム-酢酸エチルから再結晶して題記化合物 (0.56 g, 20 %) を得た。

融点 152.3-156.2 °C

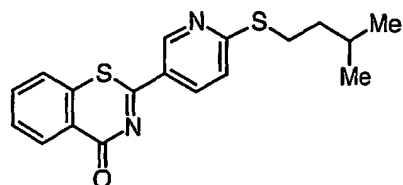
20 IR (KBr): 1661, 1601, 1572, 1526, 1497, 1439, 1399, 1383, 1348, 1285, 1258, 1246, 1125, 1101, 1034, 930, 835, 747 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.46 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47-7.74 (3H, m), 8.39 (1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J=1.7, 8.6$ Hz), 8.96 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

25 元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 63.36; H, 4.25; N, 9.85

実測値 C, 63.28; H, 4.15; N, 9.93

実施例 9 2 2-[6-(イソブチルチオ)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



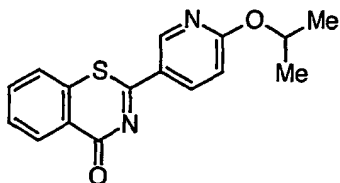
- 5 チオサリチル酸メチル (1.01 g, 6.0 mmol)、2-イソブチルチオ-5-シアノピリジン (1.03 g, 5.0 mmol)、トリエチルアミン (0.98 ml, 7.0 mmol) 及びトルエン (10 ml) の混合物を窒素気流中 20 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) で溶出し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して題記化合物
- 10 (0.40 g, 23 %) を得た。

融点 92.8-93.1 °C

IR (KBr): 1661, 1582, 1578, 1541, 1514, 1458, 1358, 1289, 1240, 1113, 1096, 1063, 1030, 922, 739 cm^{-1} .

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.56-1.86 (3H, m), 3.24 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.46-7.68 (3H, m), 8.26 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J=1.4, 7.7$ Hz), 9.16 (1H, d, 2.3 Hz).
- 15 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 63.13; H, 5.30; N, 8.18
実測値 C, 63.11; H, 5.13; N, 8.24

- 20 実施例 9 3 2-[6-イソプロポキシ-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (1.85 g, 11.0 mmol)、2-イソプロポキシ-5-シアノピリジン (1.62 g, 10.0 mmol)、トリエチルアミン (1.80 ml, 12.9 mmol) 及びト

ルエン (10 ml) の混合物を窒素気流中30 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) で溶出し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶し標記化合物 (0.89 g, 30 %) を得た。

5 融点 109.7-110.4 °C

IR (KBr): 1663, 1595, 1570, 1522, 1487, 1381, 1285, 1238, 1096, 1063, 1030, 947, 922, 837, 745 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, s), 1.39 (3H, s), 5.38-5.47 (1H, m), 6.78 (1H, d), 7.43 (3H, m), 8.38 (1H, dd, $J=2.5, 8.8$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=7.6$

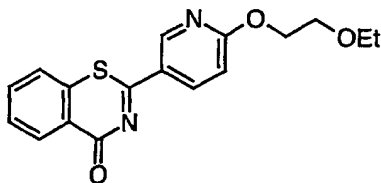
10 Hz), 8.96 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 64.41; H, 4.73; N, 9.39

実測値 C, 64.26; H, 4.70; N, 9.26

実施例 9 4 2-[6-(2-エトキシエトキシ)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-

15 4-オン



チオサリチル酸メチル (2.96 g, 17.6 mmol), 5-シアノ-2-(2-エトキシ)エトキシピリジン (3.07 g, 16.0 mmol)、トリエチルアミン (2.37 ml, 17.0 mmol) 及びトルエン (15 ml) の混合物を窒素気流中40 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶出し、アセトン-酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して題記化合物 (3.01 g, 57 %) を得た。

融点 93.6-94.9 °C

IR (KBr): 1661, 1597, 1522, 1487, 1391, 1287, 1238, 1125, 1098, 1046, 914, 839, 745 cm^{-1} .

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.60 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.72-

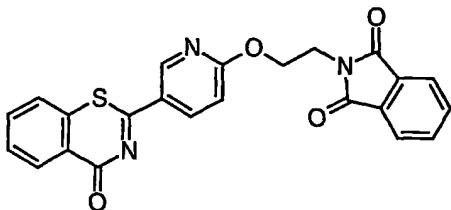
3.88 (2H, m), 4.50-4.64 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.42-7.69 (3H, m), 8.39 (1H, dd, $J=2.4, 8.9$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.96 (1H, s).

元素分析値 $C_{17}H_{16}N_2O_3S$ として 計算値 C, 62.18; H, 4.91; N, 8.53

実測値 C, 62.22; H, 4.91; N, 8.56

5

実施例 9 5 2-[2-[[5-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]オキシ]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン



チオサリチル酸メチル (2.75 g, 16.4 mmol), 5-シアノ-2-(2-サクシンイミ
10 ド)エトキシピリジン (4.00 g, 13.6 mmol)、トリエチルアミン (2.51 ml, 18.0 mmol) 及びトルエン (20 ml) の混合物を窒素気流中36 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、析出した結晶 (4.15 g) をろ取し、クロロホルム-メタノールから再結晶して題記化合物 (3.64 g, 62 %) を得た。

融点 212.4-212.6 °C

15 IR (KBr): 1773, 1713, 1661, 1597, 1522, 1487, 1391, 1285, 1240, 1127, 1098, 1019, 912, 839, 745 cm^{-1} .

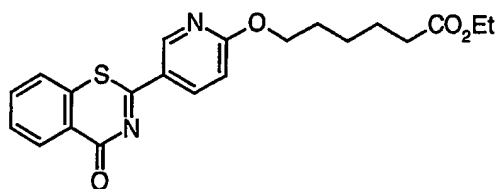
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.13 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 4.70 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42-7.89 (11H, m), 8.36 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.88 (1H, s).

20 元素分析値 $C_{23}H_{15}N_3O_4S$ として 計算値 C, 64.33; H, 3.52; N, 9.78

実測値 C, 63.19; H, 3.51; N, 9.65

実施例 9 6 エチル6-[[5-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]オキシ]ヘキサノエイト

120



- チオサリチル酸メチル (0.71 g, 4.2 mmol), エチル 6-(5-シアノピリジン-2-イル) オキシヘキサノエイト (1.00 g, 3.8 mmol)、トリエチルアミン (0.63 ml, 4.5 mmol) 及びトルエン (12 ml) の混合物を窒素気流中30 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) で溶出し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して題記化合物 (0.22 g, 14 %) を得た。

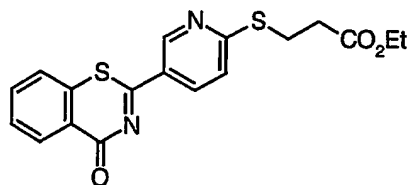
融点 73.6-73.9 °C

- IR (KBr): 1730, 1665, 1597, 1572, 1524, 1489, 1439, 1396, 1370, 1287, 1238, 1098, 1030, 922, 746 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.37-1.88 (6H, m), 2.33 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.13 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.40 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.83 (1H, d, 8.8 Hz), 7.36-7.64 (3H, m), 8.40 (1H, dd, $J=2.6, 8.8$ Hz), 8.52 (1H, dd, $J=1.7, 7.7$ Hz), 8.96 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

- 元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 63.30; H, 5.56; N, 7.03
実測値 C, 63.21; H, 5.54; N, 7.10

実施例 97 エチル 2-[[5-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]チオキシ]酢酸



20

チオサリチル酸メチル (0.84 g, 5.0 mmol), 3-[2-(5-シアノピリジン-2-イル)チオ]プロピオン酸エチル (1.18g, 5.0 mmol)、トリエチルアミン (0.84 ml, 6.0 mmol) 及びトルエン (10 ml) の混合物を窒素気流中15 時間加熱還流した。反

応混合物を酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥後減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して題記化合物 (0.71 g, 38 %) を得た。

5 融点 115.7-116.0 °C

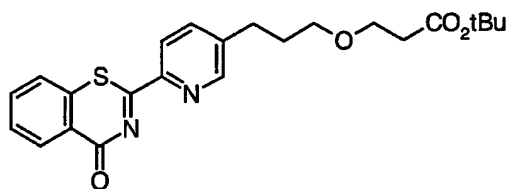
IR (KBr): 1730, 1661, 1582, 1541, 1516, 1460, 1358, 1291, 1240, 1113, 1096, 1063, 1030, 922, 748, 739 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.80 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.50 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.18-7.26 (1H, m), 7.44-7.65 (3H, m), 8.27 (1H, dd, $J=2.5, 8.6$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J=1.5, 7.6$ Hz), 9.16 (1H, dd, $J=0.6, 2.5$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 58.04; H, 4.33; N, 7.52

実測値 C, 57.88; H, 4.04; N, 7.44

15 実施例 98 3-[3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピリジル]プロポキシ]プロパン酸 tert-ブチル

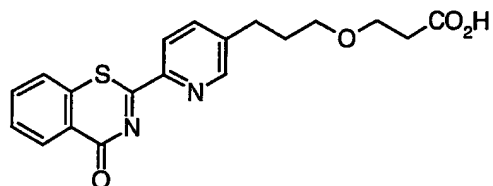


チオサリチル酸メチル (2.80 g, 16.6 mmol), 3-[(2-シアノピリジン-3-イル)プロポキシ]プロピオン酸 tert-ブチル及び 3-[(2-シアノピリジン-5-イル)プロポキシ]プロピオン酸 tert-ブチルの約9:1混合物 (4.55 g, 15.7 mmol)、トリエチルアミン (2.02 g, 20 mmol) 及びトルエン (20 ml) の混合物を窒素気流中20時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) で溶出し、題記化合物 (1.10 g, 16 %) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.85-1.98 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.81 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.47 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.67 (2H, t, $J=6.3$ Hz)

Hz), 7.45-7.72 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.54 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.56 (1H, s).

実施例 99 3-[3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピリジル]プロポキシ]プロパン酸



実施例 98 で得られた 3-[3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピリジル]プロポキシ]プロパン酸 tert-ブチル (1.0 g, 2.3 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) の混合物を氷冷下 5 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、クロロホルムで希釈して、水洗、乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (20:1, v/v) の溶出し、クロロホルム-酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (0.55 g, 66 %) を得た。

融点 145.2-146.6 °C

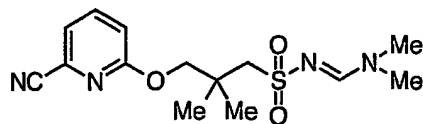
15 IR (KBr): 3007, 2924, 2884, 1725, 1638, 1566, 1526, 1431, 1316, 1287, 1248, 1202, 1113, 1065, 1030, 945, 860, 748 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.84 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.44 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.75 (2H, t, 7.5 Hz), 3.38 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.57 (2H, t, J=6.2 Hz), 7.58-7.91 (4H, m), 8.25 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.33 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.63 (1H, s), 12.13 (1H, s).

元素分析値 C₁₉H₁₈N₂O₄S · 0.5 H₂O として 計算値 C, 60.14; H, 5.05; N, 7.38

実測値 C, 60.37; H, 4.95; N, 7.27

参考例 19 3-[(6-シアノ-2-ピリジル)オキシ]-N,N-ジメチルアミノメチレン-2,2-ジメチル-1-プロパンスルホンアミド

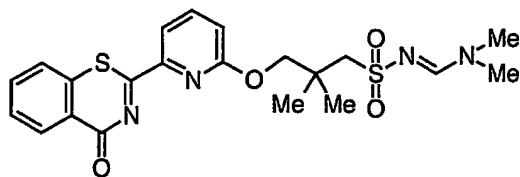


水素化ナトリウム (60 %油性、0.26 g, 6.5 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に懸濁し、氷冷下かき混ぜながら M. Kuwahara らの方法 (Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 第44巻、122-131頁、1996年) により調製した2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-プロパン-N,N-ジメチルアミノメチレンスルホンアミド (1.34 g, 6.0 mmol) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を滴下した。10 分間同温度でかき混ぜた後、2-クロロ-6-シアノピリジン (0.69 g, 5.0 mmol) を加えた。続いて反応混合物を3 時間加熱還流した後、氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後溶媒を減圧下に留去した。残留物をイソプロピルエーテルで粉砕後、ろ取して標記化合物 (1.60 g, 99 %) を得た。

IR (KBr): 2236, 1628, 1447, 1335, 1271, 1208, 1117, 1022, 910, 860, 847, 810 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 2.99 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.19 (2H, s), 4.23 (2H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=0.6, 7.2$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=7.4, 8.5$ Hz), 8.02 (1H, s).

実施例 100 N,N-(ジメチルアミノメチレン)-2,2-ジメチル-3-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]オキシ]-1-プロパンスルホンアミド



チオサリチル酸メチル (0.87 g, 5.2 mmol)、3-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]オキシ]-N,N-ジメチルアミノメチレン-2,2-ジメチル-1-プロパンスルホンアミド (1.32 g, 4.1 mmol)、トリエチルアミン (0.61 g, 6.0 mmol) 及びトルエン (15 ml) の混合物をかきまぜながら20 時間加熱還流した。減圧下に反応混合物を濃縮

し、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (20:1, v/v) の溶出し、酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (0.90 g, 48 %) を得た。

融点 174.5-175.3 °C

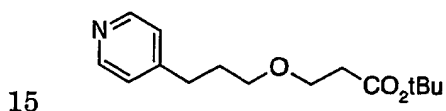
5 IR (KBr): 1651, 1638, 1574, 1537, 1454, 1337, 1271, 1240, 1123, 1040, 988, 910, 858, 847, 812, 729 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, s), 2.89 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.27 (2H, s), 4.39 (2H, s), 6.99 (1H, dd, $J=0.6, 8.3$ Hz), 7.59-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, dd, $J=7.5, 8.2$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.13 (1H, dd, $J=0.6, 7.5$ Hz), 8.54 (1H, dd, $J=1.4, 9.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ として 計算値 C, 54.76; H, 5.25; N, 12.16

実測値 C, 54.44; H, 5.22; N, 12.12

参考例 20 tert-ブチル 3-[3-(4-ピリジル)プロポキシ]プロパノエート



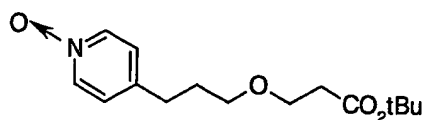
Triton B (40 %メタノール溶液, 0.5 ml) を減圧下に濃縮し、これに4-ピリジンプロパノール (10.2 g, 74.5 mmol) を加えた。15 分後、アクリル酸tert-ブチル (9.59 g, 74.8 mmol) を加え、室温で6 時間かき混ぜた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (17.1 g, 86 %) を得た。

IR (KBr): 2978, 2868, 1730, 1603, 1556, 1159, 1113, 991 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.85-1.91 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.68 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.44 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.66 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 8.49 (2H, d, $J=5.7$ Hz).

25

参考例 21 tert-ブチル 3-[3-(4-ピリジル)プロポキシ]プロパノエート N-オキシド



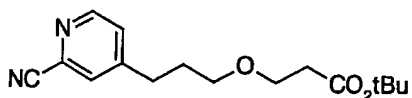
tert-ブチル 3-[3-(4-ピリジル)プロポキシ]プロパノエート (16.5 g, 62.2 mmol) を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、室温で3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 14.6 g, 65.2 mmol) を加えた。反応混合物を23 時間かき混ぜた後、シリカゲル
5 カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出して標記化合物 (16.9 g, 96 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 3584, 2934, 1732, 1714, 1487, 1454, 1234, 1157 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.85-1.91 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.71 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.44 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.66 (2H, t, $J=6.2$ Hz),

10 7.15 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 8.14 (2H, d, $J=6.8$ Hz).

参考例 2 2' tert-ブチル 3-[3-[2-シアノ-4-ピリジル]プロポキシ]プロパノエート



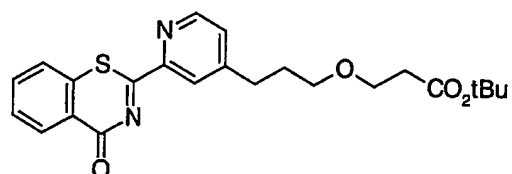
15 tert-ブチル 3-[3-(4-ピリジル)プロポキシ]プロパノエート N-オキシド (16.0 g, 56.9 mmol) 及びトリメチルシリルシアニド (12.4 g, 125.1 mmol) をニトロエタン (50 ml) に溶解し、N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (12.8 g, 119.4 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で18 時間かき混ぜた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取、乾燥し、溶媒を留去した。残留物を
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (16.2 g, 98 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 2235, 1730, 1597, 1554, 1367, 1159, 1114 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.79 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.46 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.67 (2H, t, $J=6.3$ Hz),

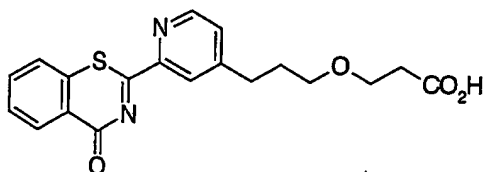
25 7.40 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.58 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J=5.0$ Hz).

実施例 101 tert-ブチル 3-[3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロポキシ]プロパノエート



- 5 チオサリチル酸メチル (7.4 g, 43.8 mmol)、tert-ブチル 3-[3-[2-シアノ-4-ピリジル]プロポキシ]プロパノエート (14.0 g, 48.2 mmol)、トリエチルアミン (7.1 g, 70.2 mmol) 及びトルエン (37 ml) の混合物を窒素気流中24 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮後、カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2, v/v) の溶出部から標記化合物 (17.7 g, 86 %) を得た。
- 10 融点 81.1-82.2 °C
- IR (KBr): 1728, 1664, 1572, 1537, 1366, 1281, 1159, 1115, 1096 cm^{-1}
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.92-1.97 (2H, m), 2.50 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.82 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.46 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.67 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.39 (1H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 8.42 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=4.9$ Hz).
- 15 元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 64.77; H, 6.14; N, 6.57
 実測値 C, 64.70; H, 6.03; N, 6.44

実施例 102 3-[3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロポキシ]プロパン酸



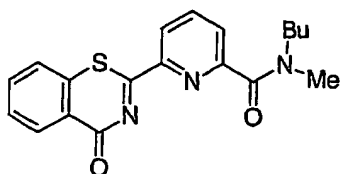
tert-ブチル 3-[3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロポキシ]プロパノエート (3.9 g, 9.1 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (30

ml) の混合物を室温で1.5 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下の濃縮し、得られた結晶をクロロホルムから再結晶することにより標記化合物 (3.0 g, 89 %) を得た。

融点 153.8-153.9 °C

- 5 IR (KBr): 1732, 1714, 1661, 1570, 1537, 1470, 1441, 1283, 1100 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 2.88 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.39 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.76 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 7.36 (1H, m), 7.63-7.72 (3H, m), 8.39 (1H, s), 8.56-8.62 (2H, m).
 元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 61.61; H, 4.90; N, 7.56
 10 実測値 C, 61.31; H, 4.79; N, 7.45

実施例 103 N-ブチル-N-メチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジincarボキサミド



- 15 N-ブチル-N-メチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジincarボキサン酸 (0.45 g, 1.6 mmol)、N-メチルブチルアミン (0.31 g, 3.5 mmol)、WSC (0.63 g, 3.2 mmol)、HOBt (0.44 g, 3.2 mmol) 及びDMF (10 ml) の混合物を80 °Cで15 時間かき混ぜた。反応混合物で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2, v/v) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.42 g, 75 %) を得た。
- 20

融点 80.0-81.6 °C

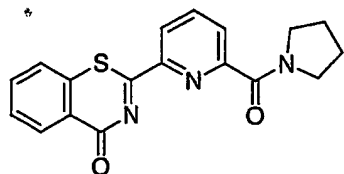
- IR (KBr): 2955, 1666, 1633, 1572, 1537, 1439, 1300, 1095, 748 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (1.5H, t, $J=7.3$ Hz), 1.02 (1.5H, t, $J=7.3$ Hz),
 25 1.23 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 3.18 (1.5H, s), 3.23 (1.5H, s), 3.46 (1H, m), 3.63 (1H, m), 7.61-7.70 (3H, m), 7.87-8.04 (2H,

m), 8.55-8.60 (2H, m).

元素分析値 $C_{19}H_{19}N_3O_2S \cdot 0.75H_2O$ として 計算値 C, 62.19; H, 5.63; N, 11.45

実測値 C, 62.37; H, 5.38; N, 11.70

5 実施例 104 2-[6-(1-ピロリジニルカルボニル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



N-ブチル-N-メチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジン
カルボン酸 (0.45 g, 1.6 mmol)、ピロリジン (0.30 g, 4.1 mmol)、WSC (0.62 g,
10 3.2 mmol)、HOBt (0.43 g, 3.1 mmol) 及びDMF (10 ml) の混合物を80℃で15時
間かき混ぜた。冷後、析出物をろ取り、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに
付し、酢酸エチル-メタノール (3:1, v/v) で溶出し、クロロベンゼン-ヘキサン
から再結晶して標記化合物 (0.28 g, 51%) を得た。

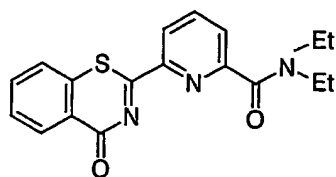
融点 232.0-234.0℃

15 IR (KBr): 3493, 2970, 1660, 1622, 1572, 1537, 1421, 1302, 1097, 758 cm^{-1}
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.95-2.09 (4H, m), 3.77 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.03 (2H, t,
 $J=6.5$ Hz), 7.61-7.73 (3H, m), 8.03 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.54-8.61 (2H,
m).

元素分析値 $C_{18}H_{15}N_3O_2S$ として 計算値 C, 64.08; H, 4.48; N, 12.45

20 実測値 C, 64.03; H, 4.38; N, 12.39

実施例 105 N,N-ジエチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-
ピリジンカルボキサミド



- N-ブチル-N-メチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボン酸 (0.45 g, 1.6 mmol)、ジエチルアミン (0.50 g, 6.8 mmol)、WSC (0.62 g, 3.2 mmol)、HOBt (0.43 g, 3.1 mmol) 及びDMF (10 ml) の混合物を
- 5 80 °Cで15 時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) で溶出し、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.37 g, 69 %) を得た。

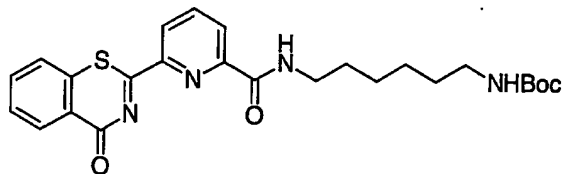
融点 194.0-194.3 °C

- 10 IR (KBr): 2970, 1664, 1633, 1572, 1537, 1439, 1300, 1236, 1097, 742 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.33 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.51 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.64 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.62-7.70 (3H, m), 7.89 (1H, dd, $J=1.1, 7.7$ Hz), 8.01 (1H, m), 8.54-8.59 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 63.70; H, 5.05; N, 12.38

- 15 実測値 C, 63.70; H, 4.93; N, 12.40

実施例106 tert-ブチル [[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]カルボニル]アミノ]ヘキシルカーバメート



- 20 N-ブチル-N-メチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボン酸 (0.68 g, 2.3 mmol)、tert-ブチル N-(6-アミノヘキシル)カーバメート (0.83 g, 3.8 mmol)、WSC (0.92 g, 4.8 mmol)、HOBt (0.65 g, 4.8 mmol) 及びDMF (15 ml) の混合物を80 °Cで24 時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈

して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1, v/v) で溶出し、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.70 g, 60 %) を得た。

5 融点 145.1-145.4 °C

IR (KBr): 3350, 2932, 2858, 1693, 1680, 1666, 1572, 1537, 1440, 1302, 1248, 1170, 1097, 746, 733 cm^{-1}

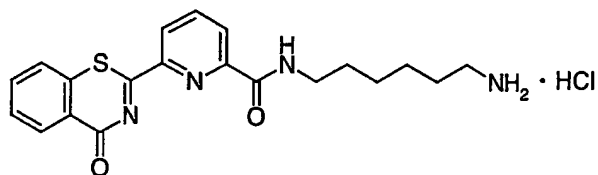
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.43-1.56 (6H, m), 1.74 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.57 (2H, m), 4.55 (1H, br s), 7.65-7.73 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.44 (1H, m), 8.57 (1H, m), 8.65 (1H, dd, $J=0.6, 7.8$ Hz).

10 元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 62.22; H, 6.27; N, 11.61

実測値 C, 62.23; H, 6.39; N, 11.74

実施例 107 N-(6-アミノヘキシル)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキサミド塩酸塩

15



tert-ブチル [[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]カルボニル]アミノ]ヘキシルカーバメート (0.30 g, 0.62 mmol) を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、氷冷下4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (2.0 ml, 8.0 mmol) を加え、同温度で3 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶して標記化合物 (0.15 g, 56 %) を得た。

融点 95.2-97.6 °C

IR (KBr): 3072, 2964, 1662, 1570, 1529, 1439, 1298, 1238, 1095, 748 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.37-1.39 (4H, m), 1.60-1.63 (4H, m), 2.77 (2H, m),

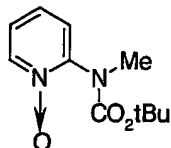
25 3.41 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 7.97 (3H, br s), 8.25-8.32 (2H, m), 8.39 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.51 (1H, dd, $J=2.3, 6.5$ Hz), 8.63

(1H, t, J=6.0 Hz).

元素分析値 $C_{20}H_{23}N_4O_2SCl \cdot H_2O$ として 計算値 C, 54.97; H, 5.77; N, 12.82

実測値 C, 55.10; H, 6.19; N, 12.99

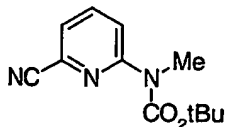
5 参考例 2 3 tert-ブチル メチル (2-ピリジル) カーバメイト N-オキシド



tert-ブチル メチル (2-ピリジル) カーバメイト (14.4 g, 69 mmol)、3-クロロ
過安息香酸 (約77 %含, 20.0 g, 89 mmol) 及び酢酸エチル (200 ml) の混合物を室
温で48 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロ
10 マトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (10:1, v/v) の溶出部から標記
化合物 (14.1 g, 91 %) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (9H, s), 3.18 (3H, s), 7.14-7.30 (3H, m), 8.24 (1H, m).

15 参考例 2 4 tert-ブチル 6-シアノ-2-ピリジルメチルカーバメイト



tert-ブチル メチル (2-ピリジル) カーバメイト N-オキシド (14.1 g, 63 mmol)、
トリメチルシリルシアニド (12.5 g, 126 mmol)、N,N-ジメチルカルバモイルクロ
リド (13.5 g, 125 mmol) 及びニトロエタン (120 ml) の混合物を室温で48 時間か
20 き混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出し、酢酸エチル-ヘ
キサンから再結晶して標記化合物 (11.3 g, 77 %) を得た。

融点 96.4-96.6 °C

IR (KBr): 2980, 2231, 1709, 1591, 1346, 1294, 1161, 808 cm^{-1}

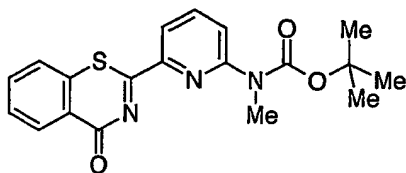
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 3.42 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=7.2, 8.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ として 計算値 C, 61.79; H, 6.48; N, 18.01

実測値 C, 61.81; H, 6.29; N, 18.12

5

実施例 108 tert-ブチル メチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] カーバメート



チオサリチル酸メチル (3.8 g, 22 mmol)、tert-ブチル 6-シアノ-2-ピリジル
10 メチルカーバメイト (3.5 g, 15 mmol)、トリエチルアミン (4.0 ml, 28 mmol)
及び トルエン (10 ml) の混合物を14 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶を
ろ取し、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (4.6 g, 82 %)
を得た。

融点 195.6–196.3 °C

15 IR (KBr): 2972, 1703, 1651, 1574, 1537, 1344, 1153, 731 cm^{-1}

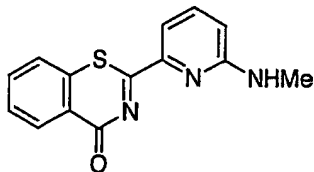
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (9H, s), 3.57 (3H, s), 7.58–7.68 (3H, m), 7.81
(1H, m), 8.10 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.55 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 61.77; H, 5.18; N, 11.37

実測値 C, 61.88; H, 5.00; N, 11.53

20

実施例 109 2-(6-メチルアミノ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



tert-ブチル メチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジ

ル]カーバメート (0.60 g, 1.6 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (8 ml) の混合物を室温で1 時間かき混ぜた。減圧下に濃縮し、得られた結晶をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶して標記化合物 (0.33 g, 74 %) を得た。

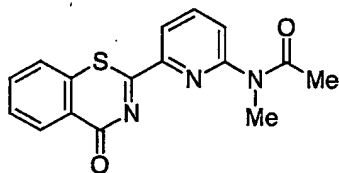
融点 206.9-208.0 °C

- 5 IR (KBr): 3341, 1651, 1614, 1574, 1537, 1531, 1298, 1242, 978, 738 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.93 (3H, d, $J=4.3$ Hz), 6.79 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.51 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.34 (1H, dd, $J=1.0, 7.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 62.43; H, 4.12; N, 15.60

- 10 実測値 C, 62.42; H, 3.99; N, 15.66

実施例 110 N-メチル-N-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]アセトアミド



- 15 2-(6-メチルアミノ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.20 g, 0.74 mmol)、アセチルクロリド (0.18 g, 2.22 mmol) 及びN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) の混合物を80 °Cで1 時間かき混ぜた。冷後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後溶媒を留去した。残留物をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.20 g, 86 %) を得た。

融点 218.3-220.3 °C

IR (KBr): 3543, 3071, 1666, 1587, 1574, 1537, 1456, 1440, 1377, 1317, 1284, 1236, 1097, 993, 734 cm^{-1}

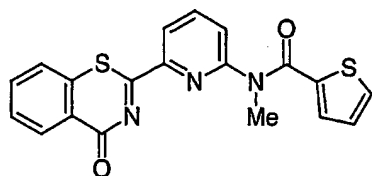
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 3.56 (3H, s), 7.60-7.76 (4H, m), 7.93 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.55 (1H, m).

25

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 61.72; H, 4.21; N, 13.50

実測値 C, 61.64; H, 3.92; N, 13.42

実施例 1 1 1 N-メチル-N-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]-2-チオフエンカルボキサミド



5

2-(6-メチルアミノ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.20 g, 0.74 mmol)、2-チオフエンカルボニルクロリド (0.28 g, 1.9 mmol) 及び N,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) の混合物を 80 °C で 2 時間かき混ぜた。冷後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.23 g, 83 %) を得た。

10

融点 191.5-192.9 °C

IR (KBr): 3067, 1643, 1572, 1523, 1450, 1442, 1360, 1313, 738 cm⁻¹

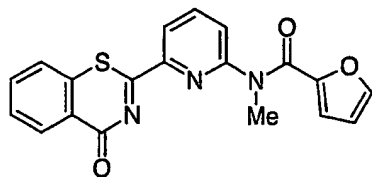
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.72 (3H, s), 6.90 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=1.1, 3.7 Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.61-7.70 (3H, m), 7.80 (1H, m), 8.35 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.55 (1H, d, J=7.6 Hz).

15

元素分析値 C₁₉H₁₃N₃O₂S₂として 計算値 C, 60.14; H, 3.45; N, 11.07

実測値 C, 60.09; H, 3.34; N, 11.05

20 実施例 1 1 2 N-メチル-N-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]-2-フラアミド



2-(6-メチルアミノ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.20 g,

- 0.74 mmol)、2-フロイルクロリド (0.26 g, 2.0 mmol) 及び N,N-ジメチルアセト
アミド (10 ml) の混合物を 80 °C で 2 時間かき混ぜた。冷後、反応混合物を水中に
注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水
の順で洗浄し、乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムク
5 ロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出した。得られ
た結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.21 g, 63 %) を得た。

融点 186.2-187.2 °C

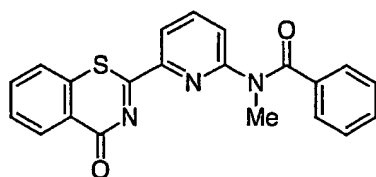
IR (KBr): 3499, 1658, 1572, 1537, 1452, 1344, 1282, 1097, 746 cm^{-1}

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.71 (3H, s), 6.42 (1H, dd, $J=1.7, 3.5$ Hz), 6.95 (1H,
10 m), 7.29 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.57-7.71 (3H, m), 7.84 (1H,
m), 8.35 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.55 (1H, dd, $J=1.5, 7.7$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 62.80; H, 3.61; N, 11.56

実測値 C, 62.76; H, 3.53; N, 11.61

- 15 実施例 113 N-メチル-N-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピ
リジル]ベンズアミド



- 2- (6-メチルアミノ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.20 g,
0.74 mmol)、ベンゾイルクロリド (0.44 g, 3.1 mmol) 及び N,N-ジメチルアセトア
20 ミド (10 ml) の混合物を 80 °C で 20 時間かき混ぜた。冷後、反応混合物を水中に
注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水
の順で洗浄し、乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出した。得られ
た結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.13 g, 38 %) を得た。

- 25 融点 234.0-235.4 °C

IR (KBr): 3069, 1655, 1572, 1535, 1452, 1340, 1097, 729 cm^{-1}

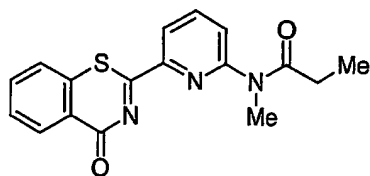
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.71 (3H, s), 7.24-7.45 (6H, m), 7.61-7.72 (4H, m), 8.25 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.54 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 67.54; H, 4.05; N, 11.25

実測値 C, 67.59; H, 4.05; N, 11.28

5

実施例 1 1 4 N-メチル-N-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパンアミド



2-(6-メチルアミノ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.25 g, 0.92 mmol)、プロピオニルクロリド (0.29 g, 3.1 mmol) 及びN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) の混合物を80 °Cで2 時間かき混ぜた。冷後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.15 g, 49 %) を得た。

15 融点 200.6-201.2 °C

IR (KBr): 3479, 3069, 2978, 2937, 1672, 1574, 1541, 1456, 1373, 1311, 1284, 1236, 1095, 810, 731 cm^{-1}

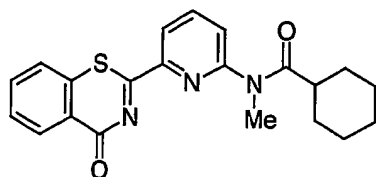
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.55 (3H, s), 7.60-7.72 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.92 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.55 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 62.75; H, 4.65; N, 12.91

実測値 C, 62.36; H, 4.44; N, 12.75

実施例 1 1 5 N-メチル-N-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド

25



2-(6-メチルアミノ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.20 g, 0.72 mmol)、シクロヘキサンカルボニルクロリド (0.22 g, 1.5 mmol) 及びN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) の混合物を80℃で2時間かき混ぜた。冷後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出した。得られた結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.20 g, 71%) を得た。

10 融点 184.4-185.8℃

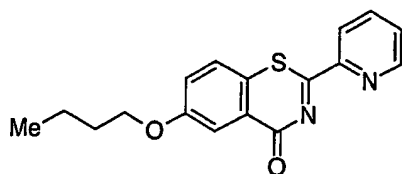
IR (KBr): 2932, 2854, 1666, 1572, 1537, 1452, 1284, 1238, 1095, 989, 744, 733 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.31 (3H, m), 1.56-1.68 (3H, m), 1.79 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.66 (1H, m), 3.52 (3H, s), 7.59-7.72 (4H, m), 7.94 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.56 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 66.47; H, 5.58; N, 11.07

実測値 C, 66.48; H, 5.36; N, 11.24

実施例 116 6-ブトキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



20

6-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.35 g, 1.3 mmol)、1-ブロモブタン (0.38 g, 2.7 mmol)、炭酸カリウム (0.56 g, 4.0 mmol) 及びDMF (10 ml) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈

し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。得られた結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.35 g, 83 %) を得た。

融点 160.9-161.8 °C

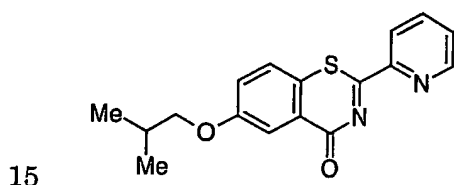
5 IR (KBr): 3053, 2951, 1660, 1643, 1599, 1537, 1469, 1344, 1282, 1234, 1057, 794 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.52 (2H, m), 1.82 (2H, m),
4.12 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=2.8, 8.7$ Hz), 7.51-7.55 (2H, m),
7.90 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.73 (1H,
10 m).

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 65.36; H, 5.16; N, 8.97

実測値 C, 65.30; H, 4.95; N, 8.85

実施例 117 6-イソブトキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



6-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.35 g, 1.3 mmol)、イソブチルブロミド (0.64 g, 4.6 mmol)、炭酸カリウム (0.57 g, 4.1 mmol) 及び DMF (10 ml) の混合物を室温で15 時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留
20 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出した。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.08 g, 19 %) を得た。

融点 135.5-136.5 °C

IR (KBr): 2959, 1659, 1601, 1531, 1464, 1344, 1278, 1236, 1055, 792 cm^{-1}

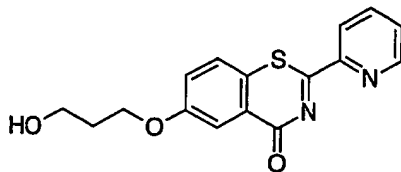
25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (6H, d, $J=6.7$ Hz), 2.14 (2H, m), 3.88 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.91 (1H, m),

8.00 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.55 (1H, m), 8.72 (1H, m).

元素分析値 $C_{17}H_{16}N_2O_2S$ として 計算値 C, 65.36; H, 5.16; N, 8.97

実測値 C, 65.35; H, 5.08; N, 9.02

5 実施例 118 6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 6-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.40 g, 1.5 mmol)、3-プロモ-1-プロパノール (0.66 g, 4.7 mmol)、炭酸カリウム (0.43 g, 3.1 mmol) 及び DMF (10 ml) の混合物を室温で15 時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル及びエタノールの混合溶媒で抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。得られた結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.27 g, 54 %) を得た。

融点 196.6-197.7 °C

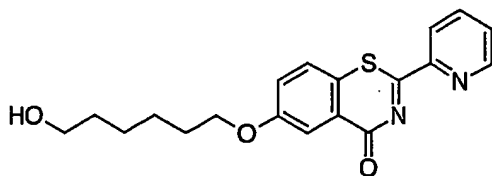
- 15 IR (KBr): 3370, 2951, 1628, 1599, 1518, 1467, 1354, 1282, 1236, 1064, 798 cm^{-1}

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.92 (2H, m), 3.60 (2H, m), 4.19 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.60 (1H, t, J=4.9 Hz), 7.45 (1H, m), 7.72-7.85 (3H, m), 8.10 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.79 (1H, d, J=3.6 Hz).

- 20 元素分析値 $C_{16}H_{14}N_2O_3S \cdot 0.25H_2O$ として 計算値 C, 60.27; H, 4.58; N, 8.79
実測値 C, 60.34; H, 4.54; N, 8.67

実施例 119 6-(6-ヒドロキシヘキシルオキシ)-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

140



6-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.35 g, 1.3 mmol)、6-ブromo-1-ヘキサノール (1.28 g, 7.0 mmol)、炭酸カリウム (0.38 g, 2.7 mmol) 及びDMF (10 ml) の混合物を室温で24 時間かき混ぜた。反応混合物を
5 水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.44 g, 91 %) を得た。

融点 135.6-137.0 °C

IR (KBr): 3451, 2939, 2866, 1651, 1643, 1599, 1537, 1471, 1348, 1282,

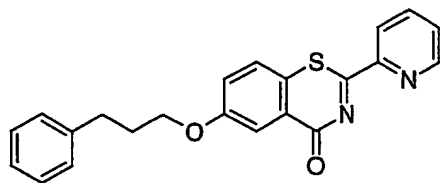
10 1236, 1060, 790 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.67 (7H, m), 1.86 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.12 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.91 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=4.6$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 64.02; H, 5.66; N, 7.86

15 実測値 C, 64.03; H, 5.82; N, 7.58

実施例 120 6-(3-フェニルプロポキシ)-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



20 6-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.35 g, 1.3 mmol)、1-ブromo-3-フェニルプロパン (0.86 g, 4.3 mmol)、炭酸カリウム (0.38 g, 2.7 mmol) 及びDMF (10 ml) の混合物を室温で20 時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を減圧下

に留去した。得られた結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.48 g, 92 %) を得た。

融点 170.0-170.3 °C

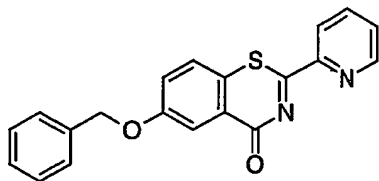
IR (KBr): 3416, 1658, 1651, 1599, 1537, 1342, 1278, 1234 cm⁻¹

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.17 (2H, tt, J=6.3, 7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.12 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.20-7.32 (6H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.90 (1H, m), 7.98 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.55 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.72 (1H, dd, J=0.6, 3.9 Hz).

元素分析値 C₂₂H₁₈N₂O₂Sとして 計算値 C, 70.57; H, 4.85; N, 7.48

- 10 実測値 C, 70.50; H, 4.83; N, 7.51

実施例 1 2 1 6-(ベンジルオキシ)-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 15 6-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.30 g, 1.1 mmol)、ベンジルブロミド (0.61 g, 3.5 mmol)、炭酸カリウム (0.32 g, 2.3 mmol) 及び DMF (10 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物
- 20 (0.39 g, 95 %) を得た。

融点 198.0-198.8 °C

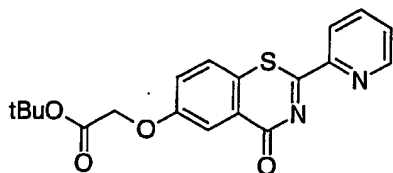
IR (KBr): 3476, 1649, 1531, 1344, 1278, 1238, 1053, 995, 788 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.21 (2H, s), 7.35-7.57 (8H, m), 7.90 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.55 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.73 (1H, d, J=4.4 Hz).

- 25 元素分析値 C₂₀H₁₄N₂O₂Sとして 計算値 C, 69.35; H, 4.07; N, 8.09

実測値 C, 69.34; H, 4.11; N, 8.17

実施例 1 2 2 tert-ブチル 2-[[4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-6-イル]オキシ]アセテート



- 5 6-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.35 g, 1.3 mmol)、tert-ブチルプロモアセテート (0.88 g, 4.5 mmol)、炭酸カリウム (0.38 g, 2.7 mmol) 及びDMF (10 ml) の混合物を室温で12 時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出した。得られた結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.44 g, 87 %) を得た。
- 10

融点 183.0-184.1 °C

IR (KBr): 2980, 1747, 1658, 1537, 1473, 1280, 1234, 1157, 1078, 792, 738 cm^{-1}

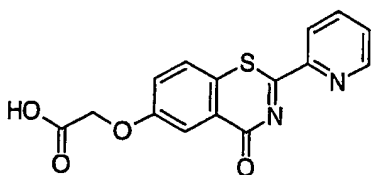
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 4.67 (2H, s), 7.39 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 7.52 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90-7.94 (2H, m), 8.53 (1H, dd, $J=0.9, 7.9$ Hz), 8.72 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 61.61; H, 4.90; N, 7.56

実測値 C, 61.67; H, 4.87; N, 7.54

20

実施例 1 2 3 2-[[4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-6-イル]オキシ]酢酸



tert-ブチル 2-[[4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-6-イル]オキシ]アセテート (0.30 g, 0.81 mmol) 及びトリフロロ酢酸 (10 ml) の混合物を室温で3 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、メタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して標記化合物 (0.17 g, 67 %) を得た。

5 融点 250 °C (分解)

IR (KBr): 3069, 1770, 1624, 1601, 1529, 1479, 1427, 1415, 1352, 1238, 1082, 831, 790 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.89 (2H, s), 7.50 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 13.16 (1H, br s).

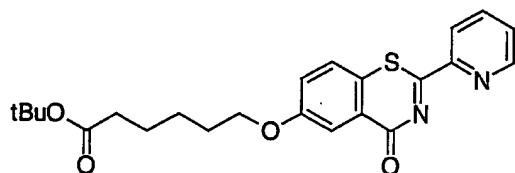
10

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 57.32; H, 3.21; N, 8.91

実測値 C, 57.34; H, 2.95; N, 8.84

実施例 1 2 4 tert-ブチル 6-[[4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-6-イル]オキシ]ヘキサノエート

15



6-ヒドロキシ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.50 g, 1.9 mmol)、6-プロモヘキサノ酸 tert-ブチル (1.25 g, 4.9 mmol)、炭酸カリウム (0.54 g, 3.9 mmol) 及びDMF (10 ml) の混合物を室温で24 時間かき混ぜた。反

20 応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.75 g, 90 %) を得た。

融点 101.2-102.4 °C

IR (KBr): 2937, 2868, 1726, 1658, 1537, 1467, 1342, 1278, 1236, 1151,

25 792 cm^{-1}

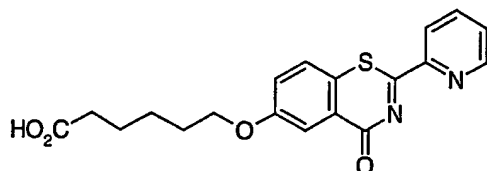
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.52 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.85 (2H, m),

2.26 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=2.7, 8.8$ Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 7.91 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=4.7$ Hz).

元素分析値 $C_{23}H_{26}N_2O_4S$ として 計算値 C, 64.77; H, 6.14; N, 6.57

5 実測値 C, 64.69; H, 5.98; N, 6.58

実施例 125 6-[[4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-6-イル]オキシ]ヘキサン酸



10 tert-ブチル 6-[[4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-6-イル]オキシ]ヘキサノエート (0.80 g, 1.8 mmol) 及びトリフロロ酢酸 (10 ml) の混合物を氷冷下1 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、ジイソプロピルエーテルから結晶化させ、標記化合物 (0.69 g, 約100 %) を得た。

融点 205.4-206.3 °C

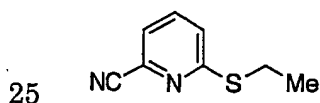
15 IR (KBr): 3057, 2947, 1711, 1643, 1603, 1523, 1467, 1290, 1236, 1059, 802 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.47 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.25 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.11 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz), 7.72-7.85 (3H, m), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 12.00 (1H, br s).

元素分析値 $C_{19}H_{18}N_2O_4S \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 60.87; H, 4.97; N, 7.47

実測値 C, 60.75; H, 4.96; N, 7.38

参考例 25 2-シアノ-6-エチルチオピリジン



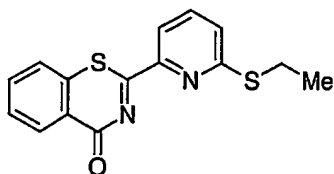
エチルメルカプタン (0.49 g, 7.9 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60 % 油性、0.35 g, 8.7 mmol) に滴下した。室温で1 時間かき混ぜた後、2-クロロ-6-シアノピリジン (1.00 g, 7.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、室温で18 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 (1.02 g, 86 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 2233, 1576, 1469, 1425, 1267, 1157, 1143, 978, 856, 794 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.20 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.28-7.36 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J=7.6$ Hz).

10

実施例 1 2 6 2-[6-(エチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (1.21 g, 7.2 mmol)、2-シアノ-6-エチルチオピリジン (1.02 g, 6.2 mmol)、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.8 mmol) 及びトルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。減圧下に濃縮後、析出した結晶をエタノールから再結晶して標記化合物 (0.26 g, 14 %) を得た。

融点 161.3-162.0 $^{\circ}\text{C}$

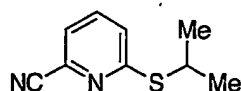
IR (KBr): 1653, 1574, 1525, 1423, 1298, 1284, 1234, 1153, 1124, 1095, 981, 812, 725 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 3.34 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.35-7.38 (1H, m), 7.61-7.69 (4H, m), 8.18-8.21 (1H, m), 8.53-8.57 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 59.97; H, 4.03; N, 9.33

実測値 C, 60.05; H, 3.85; N, 9.30

25 参考例 2 6 2-シアノ-6-イソプロピルチオピリジン

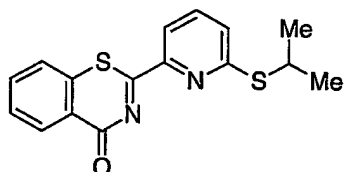


イソプロピルメルカプタン (0.60 g, 7.9 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60 % 油性、0.35 g, 8.7 mmol) に滴下した。室温で1時間かき混ぜた後、2-クロロ-6-シアノピリジン (1.00 g, 7.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、室温で18時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 (1.40 g, 約100 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 2233, 1577, 1547, 1425, 1365, 1159, 1143, 1075, 1055, 978, 856, 794 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 4.00-4.15 (1H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.5$ Hz).

実施例 127 2-[6-(イソプロピルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (1.21 g, 7.2 mmol)、2-シアノ-6-イソプロピルチオピリジン (1.40 g, 7.9 mmol)、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.8 mmol) 及びトルエン (30 ml) の混合物を48時間加熱還流した。減圧下に濃縮後、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.24 g, 10 %) を得た。

融点 185.4-185.8 $^{\circ}\text{C}$

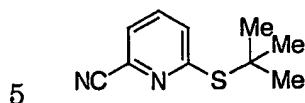
IR (KBr): 1658, 1570, 1535, 1429, 1294, 1232, 1141, 1093, 985, 912, 744 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 4.14-4.23 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.60-7.71 (4H, m), 8.20 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $C_{15}H_{14}N_2OS_2$ として 計算値 C, 61.12; H, 4.49; N, 8.91

実測値 C, 61.02; H, 4.56; N, 8.91

参考例 27 2-シアノ-6-tert-ブチルチオピリジン



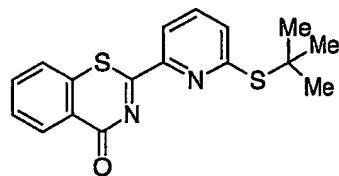
tert-ブチルメルカプタン (0.72 g, 7.9 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60 % 油性、0.35 g, 8.7 mmol) に滴下した。室温で1時間かき混ぜた後、2-クロロ-6-シアノピリジン (1.00 g, 7.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、室温で18時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 (1.19 g, 86 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 2235, 1574, 1549, 1421, 1361, 1159, 1143, 978, 854, 794 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.59 (9H, s), 7.31-7.38 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=7.7 Hz).

15

実施例 128 2-[6-(tert-ブチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (1.21 g, 7.2 mmol)、2-シアノ-6-tert-ブチルチオピリジン (1.19 g, 6.2 mmol)、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.8 mmol) 及び トルエン (30 ml) の混合物を48時間加熱還流した。減圧下に濃縮後、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.15 g, 7 %) を得た。

融点 152.9-153.8 $^{\circ}C$

IR (KBr): 1660, 1570, 1531, 1427, 1294, 1232, 1136, 1093, 964, 798 cm^{-1}

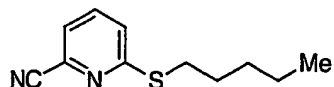
25 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.71 (9H, s), 7.39 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.62-7.69 (4H,

m), 8.26 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $C_{17}H_{16}N_2OS_2$ として 計算値 C, 62.16; H, 4.91; N, 8.53

実測値 C, 62.07; H, 5.05; N, 8.51

5 参考例 28 2-シアノ-6-ペンチルチオピリジン

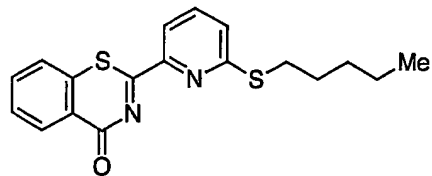


ペンチルメルカプタン (0.83 g, 7.9 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60 % 油性、0.35 g, 8.7 mmol) に滴下した。室温で1時間かき混ぜた後、2-クロロ-6-シアノピリジン (1.00 g, 7.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、室温で18 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 (1.48 g, 約100 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 2235, 1574, 1549, 1454, 1427, 1159, 978, 858, 794 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.92 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.38-1.44 (2H, m), 1.69-1.74 (2H, m), 3.18 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=7.6 Hz).

20 実施例 129 2-[6-(ペンチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (1.21 g, 7.2 mmol)、2-シアノ-6-ペンチルチオピリジン (1.48 g, 7.2 mmol)、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.8 mmol) 及び トルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。減圧下に濃縮後、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (1.09 g, 44 %) を得た。

融点 105.0-105.1 °C

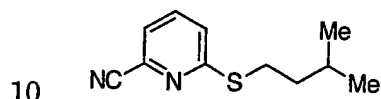
IR (KBr): 1658, 1572, 1552, 1537, 1431, 1294, 1234, 1145, 1093, 968 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.36-1.52 (2H, m), 1.54-1.59 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 3.31 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.58-7.71 (4H, m), 8.19 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 63.13; H, 5.30; N, 8.18

実測値 C, 63.00; H, 5.42; N, 8.28

参考例 29 2-シアノ-6-イソペンチルチオピリジン

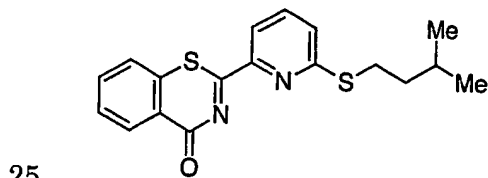


イソペンチルメルカプタン (0.83 g, 7.9 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60 % 油性、0.35 g, 8.7 mmol) に滴下した。室温で1 時間かき混ぜた後、2-クロロ-6-シアノピリジン (1.00 g, 7.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、室温で18 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 (1.48 g, 約100 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 2233, 1576, 1549, 1466, 1427, 1277, 1159, 1143, 1078, 978, 856, 794 cm^{-1} .

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J=6.5$ Hz), 1.55-1.62 (2H, m), 1.69-1.76 (1H, m), 3.16-3.21 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.6$ Hz).

実施例 130 2-[6-(イソペンチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (1.21 g, 7.2 mmol)、2-シアノ-6-イソペンチルチオリジン (1.48 g, 7.2 mmol)、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.8 mmol) 及び トルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。減圧下に濃縮後、析出した結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.64 g, 26 %) を得た。

5 融点 103.4-105.1 °C

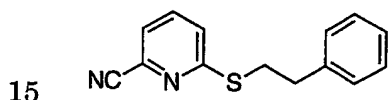
IR (KBr): 1660, 1570, 1531, 1429, 1294, 1232, 1147, 1093, 1062, 1028, 985, 968, 798 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (6H, d, $J=6.5$ Hz), 1.71-1.80 (2H, m), 1.82-1.91 (1H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.57-7.69 (4H, m),
10 8.18-8.20 (1H, m), 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 63.13; H, 5.30; N, 8.18

実測値 C, 62.95; H, 5.08; N, 8.16

参考例 30 2-シアノ-6-(2-フェネチルチオ)ピリジン



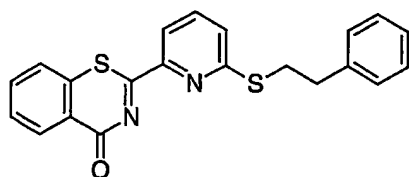
2-フェネチルメルカプタン (1.10 g, 7.9 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60 % 油性、0.35 g, 8.7 mmol) に滴下した。室温で1 時間かき混ぜた後、2-クロロ-6-シアノピリジン (1.00 g, 7.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、室温で18 時間かき混ぜた。反応混合物を減
20 圧下に濃縮し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 (1.74 g, 約100 %) を油状物として得た。

IR (KBr): 2233, 1574, 1549, 1494, 1427, 1159, 1143, 978, 912, 856, 794 cm^{-1} .

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98-3.03 (2H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 7.24-7.36 (7H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.9$ Hz).

実施例 131 2-[6-(2-フェネチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-

4-オン



- チオサリチル酸メチル (1.21 g, 7.2 mmol)、2-シアノ-6-(2-フェネチルチオ
 5 ピリジン (1.74 g, 7.2 mmol)、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.8 mmol) 及び ト
 ルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。減圧下に濃縮後、析出した結晶
 をエタノールから再結晶して標記化合物 (1.00 g, 37 %) を得た。

融点 167.1-168.4 °C

IR (KBr): 1658, 1570, 1531, 1429, 1296, 1234, 1145, 1093, 1062, 1028,
 985, 966, 744 cm^{-1}

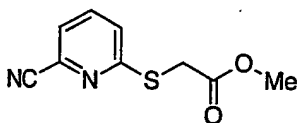
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.14-3.19 (2H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 7.25-7.40 (6H,
 m), 7.51-7.52 (1H, m), 7.62-7.70 (3H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 8.53-8.57
 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 66.99; H, 4.28; N, 7.44

実測値 C, 67.11; H, 4.18; N, 7.38

15

参考例 3 1 2-シアノ-6-ピリジルチオ酢酸メチル



- チオグリコール酸メチル (0.80 g, 7.5 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に
 溶解し、水素化ナトリウム (60 % 油性、0.30 g, 7.5 mmol) に滴下した。室温で1
 20 時間かき混ぜた後、2-クロロ-6-シアノピリジン (0.70 g, 5.0 mmol) のテトラヒ
 ドロフラン (10 ml) 溶液を加え、室温で18 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下
 に濃縮し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾
 燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 に付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (0.20 g,

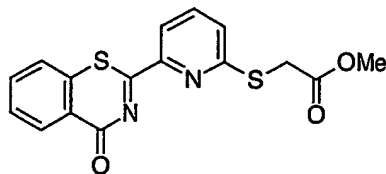
13 %)を得た。

IR (KBr): 2235, 1730, 1572, 1554, 1518, 1504, 1433, 1141, 912, 746 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.79 (3H, s), 3.98 (2H, s), 7.38-7.43 (2H, m), 7.82 (1H, t, $J=7.9$ Hz).

5

実施例 1 3 2 [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]チオ]酢酸メチル



チオサリチル酸メチル (0.11 g, 0.67 mmol)、2-シアノ-6-ピリジルチオ酢酸
10 メチル (0.14 g, 0.67 mmol)、トリエチルアミン (0.14 ml, 1.00 mmol) 及び トルエン (20 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。減圧下に濃縮後、析出した結晶をメタノールから再結晶して標記化合物 (0.04 g, 17 %)を得た。

融点 117.1 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

IR (KBr): 1738, 1658, 1572, 1537, 1433, 1296, 1234, 1143, 1095, 912, 744
15 cm^{-1}

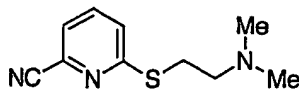
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.46 (1H, d, $J=8.0$ Hz),
7.58-7.75 (4H, m), 8.26 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.54-8.56 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 55.80; H, 3.51; N, 8.13

実測値 C, 55.51; H, 3.51; N, 7.98

20

参考例 3 2 2-シアノ-6-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]チオピリジン



2-ジメチルアミノエタンチオール (0.71 g, 5.0 mmol) をテトラヒドロフラン
(100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60 % 油性、0.44 g, 11.0 mmol) に滴下し
25 た。室温で1 時間かき混ぜた後、2-クロロ-6-シアノピリジン (0.70 g, 5.0

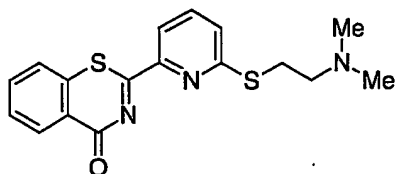
mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、室温で18 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 (0.49 g, 47 %) を得た。

5 IR (KBr): 2233, 1576, 1549, 1456, 1425, 1143, 794 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (6H, s), 2.63 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.33 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.33-7.36 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J=7.9$ Hz).

実施例 1 3 3 2-[[6-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]チオ]-2-ピリジル]-4H-

10 1,3-ベンゾチアジン-4-オン



チオサリチル酸メチル (0.40 g, 2.4 mmol)、2-シアノ-6-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]チオピリジン (0.49 g, 2.4 mmol)、トリエチルアミン (0.50 ml, 3.6 mmol) 及び トルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。減圧下に濃縮後、カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (2:1, v/v) で溶出した。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.19 g, 23 %) を得た。

融点 154.8 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

IR (KBr): 1655, 1570, 1527, 1431, 1296, 1234, 1095, 985, 912, 744 cm^{-1}

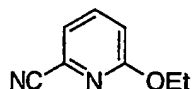
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (6H, s), 2.77 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.47 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.58-7.71 (4H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.53-8.56 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2$ として 計算値 C, 59.45; H, 4.99; N, 12.23

実測値 C, 59.06; H, 4.81; N, 12.04

25

参考例 3 3 2-シアノ-6-エトキシピリジン

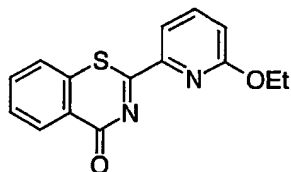


- 2-クロロ-6-シアノピリジン (1.00 g, 7.2 mmol) 及びナトリウムエトキシド (0.54 g, 7.9 mmol) の混合物をテトラヒドロフラン (100 ml) 中で18 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮し、氷水を加えて希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (0.15 g, 14 %) を得た。

IR (KBr): 2235, 1608, 1589, 1564, 1448, 1389, 1334, 1275, 1209, 1163, 1111, 1037, 987, 806 cm^{-1} .

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.39 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m).

実施例 134 2-(6-エトキシ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- チオサリチル酸メチル (0.17 g, 1.0 mmol)、2-シアノ-6-エトキシピリジン (0.15 g, 1.0 mmol)、トリエチルアミン (0.21 ml, 1.5 mmol) 及び トルエン (30 ml) の混合物を48 時間加熱還流した。減圧下に濃縮後、カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出した。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.04 g, 14 %) を得た。

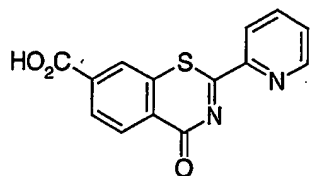
- 融点 179.5-180.0 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 1651, 1593, 1574, 1523, 1440, 1383, 1332, 1294, 1273, 1238, 1095, 1032, 985, 814, 744 cm^{-1}

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.54 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.59-7.68 (1H, m), 7.75 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.11-8.14 (1H, m), 8.53-8.57 (1H, m).

Fab-MS m/z 285.

実施例 135 4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-7-カルボン酸



- 5 2-メルカプトテレフタル酸 (2.0 g, 10 mmol)、2-シアノピリジン (1.3 g, 11 mmol)、ピリジン (10 ml) の混合物を8 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、メタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶して標記化合物 (1.22 g, 42 %) を得た。

融点 294.7-295.1 °C

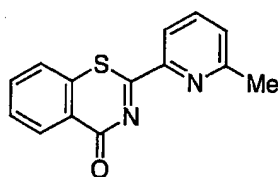
- 10 IR (KBr): 3049, 2665, 2552, 1732, 1697, 1662, 1566, 1535, 1307, 1278, 1236, 736 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.77 (1H, m), 8.09-8.17 (2H, m), 8.34-8.44 (3H, m), 8.82 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 13.20 (1H, br s).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 54.81; H, 3.45; N, 9.13

- 15 実測値 C, 55.02; H, 3.36; N, 9.31

実施例 136 2-(6-メチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- チオサリチル酸メチル (0.85 g, 5.1 mmol)、2-シアノ-6-メチルピリジン (0.60 g, 5.1 mmol)、トリエチルアミン (1.10 ml, 7.9 mmol) 及び トルエン (1.1 ml) の混合物を9 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.71 g, 55 %) を得た。

融点 169.8-170.3 °C

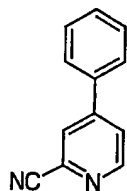
IR (KBr): 1651, 1591, 1572, 1531, 1300 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.69 (3H, s), 7.39 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.60–7.71 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}\text{S}$ として 計算値 C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02

5 実測値 C, 65.88; H, 3.69; N, 11.20

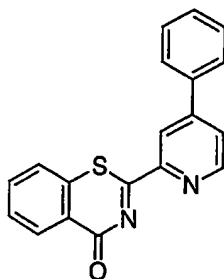
参考例 3 4 2-シアノ-4-フェニルピリジン



4-フェニルピリジン N-オキシド (3.13 g, 18.3 mmol) をニトロエタン (30 ml)
 10 に溶解し、トリメチルシリルシアニド (2.0 g, 20.2 mmol) 及び N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (1.7 ml, 18.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で45時間かき混ぜた後、減圧下に濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して標記化合物 (2.87 g, 89 %) を得た。
 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47–7.65 (5H, m), 7.72 (1H, dd, $J=1.8, 5.2$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=5.1$ Hz).

実施例 1 3 7 2-(4-フェニル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



20

チオサリチル酸メチル (1.00 g, 5.9 mmol)、2-シアノ-4-フェニルピリジン

(1.10 g, 5.9 mmol)、トリエチルアミン (1.30 ml, 9.0 mmol) 及び トルエン (2.5 ml) の混合物を20 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.99 g, 53 %) を得た。

融点 164.4-164.7 °C

5 IR (KBr): 1655, 1570, 1533, 1296, 1283 cm^{-1}

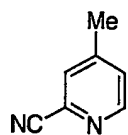
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48-7.78 (9H, m), 8.57 (1H, dd, $J=2.0, 7.2$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.80 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ として 計算値 C, 72.13; H, 3.82; N, 8.85

実測値 C, 72.14; H, 3.82; N, 9.06

10

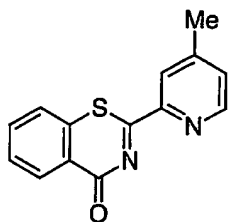
参考例 3 5 2-シアノ-4-メチルピリジン



4-メチルピリジン N-オキシド (2.0 g, 18.3 mmol) をニトロエタン (25 ml) に溶解し、トリメチルシリルシアニド (2.0 g, 20.2 mmol) 及び N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (1.7 ml, 18.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5日かき混ぜた後、減圧下に濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して標記化合物 (0.91 g, 42 %) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 7.33 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.53 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J=4.8$ Hz).

実施例 1 3 8 2-(4-メチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- チオサリチル酸メチル (1.15 g, 6.8 mmol)、2-シアノ-4-メチルピリジン (0.81 g, 6.8 mmol)、トリエチルアミン (1.50 ml, 10.8 mmol) 及び トルエン (2.0 ml) の混合物を8 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールから再結晶して標記化合物 (1.11 g, 64 %) を得た。

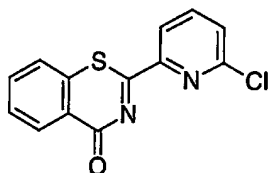
融点 199.7-199.9 °C

IR (KBr): 1659, 1574, 1537, 1300, 1281 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.60-7.72 (3H, m), 8.41 (1H, s), 8.54-8.60 (2H, m).

- 10 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ として 計算値 C, 66.12; H, 3.96; N, 11.02
実測値 C, 66.11; H, 3.70; N, 11.29

参考例 3 6 2-(6-クロロ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

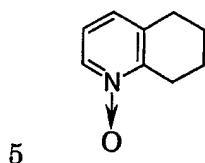


- 15 チオサリチル酸メチル (0.65 g, 3.9 mmol)、2-シアノ-6-クロロピリジン (0.54 g, 3.9 mmol)、トリエチルアミン (1.00 ml, 7.2 mmol) 及び トルエン (2.0 ml) の混合物を6.5 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.39 g, 37 %) を得た。
- 融点 224.3-225.0 °C
- 20 IR (KBr): 1664, 1535, 1429, 1298 cm^{-1}
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51-7.74 (4H, m), 7.88 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値 $C_{13}H_7N_2O$ SClとして 計算値 C, 56.83; H, 2.57; N, 10.20

実測値 C, 56.80; H, 2.38; N, 10.24

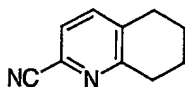
参考例 37 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン N-オキシド



5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (3.0 g, 22.5 mmol) を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (約70 %含有, 5.6 g, 22.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2日かき混ぜた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (5:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (3.4 g, 97 %) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.95 (4H, m), 2.77 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.95 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.98-7.06 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J=5.4$ Hz).

参考例 38 2-シアノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

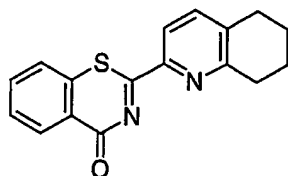


- 15 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン N-オキシド (3.0 g, 19.1 mmol) をニトロエタン (30 ml) に溶解し、トリメチルシリルシアニド (2.1 g, 21.0 mmol) 及びN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (2.1 g, 19.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3日かき混ぜた後、減圧下に濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (0.52 g, 17 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.96 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.95 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 7.40-7.48 (2H, m).

- 25 実施例 139 2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-キノリル)-4H-1, 3-ベンゾチアジン-

4-オン



チオサリチル酸メチル (0.43 g, 2.5 mmol)、2-シアノ-5,6,7,8-テトラヒドロ
キノリン (0.40g, 2.5 mmol)、トリエチルアミン (0.50 ml, 3.8 mmol) 及び ト
5 ルエン (2.0 ml) の混合物を17 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、
エタノールから再結晶して標記化合物 (0.22 g, 30 %) を得た。

融点 232.3-232.8 °C

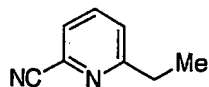
IR (KBr): 1659, 1568, 1452, 1421, 1264 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83-2.00 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.04 (2H, t,
10 $J=6.3$ Hz), 7.54-7.67 (4H, m), 8.26 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.0$
Hz).

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ として 計算値 C, 69.36; H, 4.79; N, 9.52

実測値 C, 69.32; H, 4.89; N, 9.65

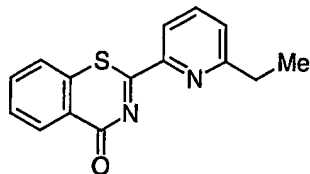
15 参考例 39 2-シアノ-6-エチルピリジン



2-エチルピリジン N-オキシド (3.0 g, 24.4 mmol) をニトロエタン (30 ml) に
溶解し、トリメチルシリルシアニド (2.4 g, 24.0 mmol) 及び N,N-ジメチルカル
バモイルクロリド (2.4 g, 21.9 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3日かき混
20 ぜた後、減圧下に濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル
で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル
(2:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (1.0 g, 31 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.87 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 7.38
25 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.73 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

実施例 140 2-(6-エチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- チオサリチル酸メチル (1.3 g, 7.5 mmol)、2-シアノ-6-エチルピリジン
 5 (0.99g, 7.5 mmol)、トリエチルアミン (1.60 ml, 11.5 mmol) 及びトルエン
 (6.0 ml) の混合物を16 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、エタ
 ノールから再結晶して標記化合物 (0.45 g, 22 %) を得た。

融点 150.5-150.9 °C

IR (KBr): 1653, 1572, 1533, 1439, 1306 cm^{-1}

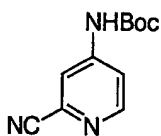
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=4.6$ Hz), 2.95 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 7.39
 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.59-7.70 (3H, m), 7.80 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.35 (1H,
 d, $J=7.7$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=5.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ として 計算値 C, 67.14; H, 4.51; N, 10.44

実測値 C, 67.02; H, 4.42; N, 10.35

15

参考例 40 tert-ブチル 2-シアノ-4-カルバメート

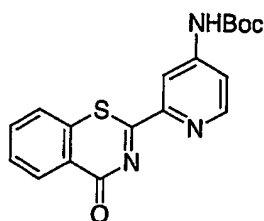


- 4-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン N-オキシド (4.9 g, 23.1 mmol)
 をニトロエタン (60 ml) に溶解し、トリメチルシリルシアニド (2.5 g, 25.4
 20 mmol) 及びN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (2.5 g, 23.2 mmol) を加えた。反
 応混合物を室温で3日かき混ぜた後、減圧下に濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウ
 ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した
 後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付
 し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (1.7 g, 33 %) を

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 6.92 (1H, br s), 7.43 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

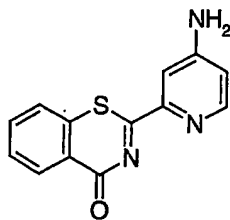
5 実施例 1 4 1 tert-ブチル 2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジルカルバメート



チオサリチル酸メチル (0.61 g, 3.7 mmol)、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-シアノピリジン (0.80 g, 3.7 mmol)、トリエチルアミン (0.80 ml, 5.7 mmol) 及びトルエン (2.0 ml) の混合物を9 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、乾燥して標記化合物 (0.60 g, 49 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 6.97 (1H, br s), 7.60-7.71 (3H, m), 8.01 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.54-8.57 (2H, m).

15 実施例 1 4 2 2-(4-アミノ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (100 mg, 0.28 mmol) を氷冷下トリフルオロ酢酸 (2.5 ml) に溶解し、5 時間かき混ぜた。反応混合物にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して標記化合物 (109 mg, 60 %) を得た。

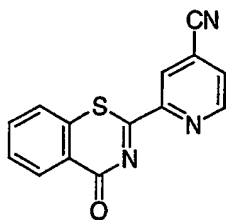
融点 207.6–207.9 °C

IR (KBr): 3200, 3119, 1657, 1587, 1529 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.83 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.70–7.95 (3H, m), 8.17 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

- 5 元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 46.45; H, 2.72; N, 10.56
実測値 C, 46.50; H, 2.86; N, 10.85

実施例 1 4 3 2-(4-シアノ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 10 チオサリチル酸メチル (0.65 g, 3.9 mmol)、2,4-ジシアノピリジン (0.50 g, 3.9 mmol)、トリエチルアミン (0.81 ml, 5.8 mmol) 及び トルエン (2.0 ml) の混合物を2.5 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、アセトン-クロロホルムから再結晶して標記化合物 (0.54 g, 53 %) を得た。

融点 283.4–283.6 °C

- 15 IR (KBr): 1655, 1589, 1570, 1529, 1460, 1396 cm^{-1}

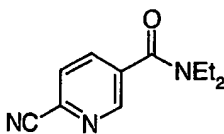
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.63–7.78 (4H, m), 8.57 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.80 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J=4.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 63.38; H, 2.66; N, 15.84

実測値 C, 63.15; H, 2.58; N, 15.63

20

参考例 4 1 6-シアノ-N,N-ジエチルニコチンアミド

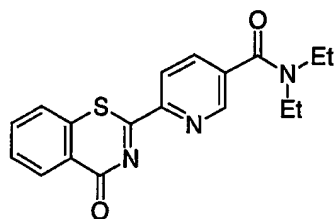


3-ジエチルアミドピリジン N-オキシド (2.6 g, 13.5 mmol) をニトロエタン

- (20 ml) に溶解し、トリメチルシリルシアニド (1.5 g, 14.8 mmol) 及び N, N-ジメチルカルバモイルクロリド (1.5 g, 14.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間かき混ぜた後、減圧下に濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、減圧下溶媒を
- 5 留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (0.36 g, 16 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.28 (6H, m), 3.24 (2H, m), 3.57 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.72 (1H, s).

- 10 実施例 144 N, N-ジエチル-6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-ニコチンアミド



- チオサリチル酸メチル (0.33 g, 2.0 mmol)、2-シアノ-5-ジエチルアミドピリジン (0.36 g, 1.8 mmol)、トリエチルアミン (0.40 ml, 2.9 mmol) 及び トルエン (2.0 ml) の混合物を 2.5 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールから再結晶して標記化合物 (0.34 g, 57 %) を得た。
- 15

融点 193.2-193.3 °C

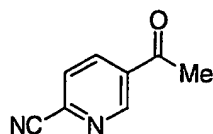
IR (KBr): 1661, 1626, 1537, 1439, 1284 cm^{-1}

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.29 (6H, m), 3.31 (2H, m), 3.60 (2H, m), 7.60-7.73 (3H, m), 7.92 (1H, dd, $J=1.8, 8.1$ Hz), 8.58 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 8.75 (1H, s).
- 20

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 63.70; H, 5.05; N, 12.38

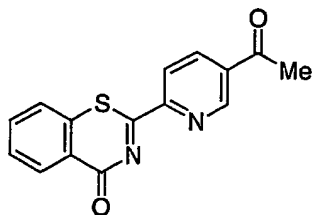
実測値 C, 63.53; H, 4.97; N, 12.22

- 25 参考例 42 5-アセチル-2-シアノピリジン



- 3-アセチルピリジン N-オキシド (2.0 g, 14.6 mmol) をニトロエタン (20 ml) に溶解し、トリメチルシリルシアニド (1.7 g, 16.7 mmol) 及び N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (1.8 g, 16.7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間か
- 5 き混ぜた後、減圧下に濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (0.40 g, 21 %) を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.67 (3H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.36 (1H, d,
- 10 $J=8.1$ Hz), 9.23 (1H, s).

実施例 145 2-(5-アセチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- チオサリチル酸メチル (0.51 g, 3.0 mmol)、3-アセチル-2-シアノピリジン
- 15 (0.40 g, 2.7 mmol)、トリエチルアミン (0.61 ml, 4.4 mmol) 及び トルエン (2.0 ml) の混合物を20 時間加熱還流した。冷後、析出した結晶をろ取し、アセトンから再結晶して標記化合物 (0.30 g, 38 %) を得た。

融点 276.3-276.7 °C

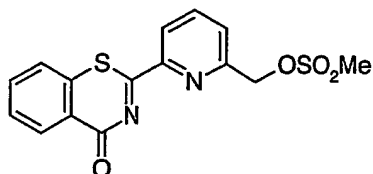
IR (KBr): 1684, 1651, 1589, 1537 cm^{-1}

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.71 (3H, s), 7.63-7.75 (3H, m), 8.41 (1H, dd, $J=1.8$, 8.1 Hz), 8.56 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 9.25 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 63.81; H, 3.57; N, 9.92

実測値 C, 63.67; H, 3.49; N, 9.75

実施例 146 [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタン
スルホン酸メチル



- 5 2-(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.54 g, 2.0 mmol) 及びトリエチルアミン (0.31 ml, 2.2 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、氷冷下かき混ぜながら、メタンスルホニルクロリド (0.16 ml, 2.1 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で3時間かき混ぜた後、水で希釈してクロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後減圧下に溶媒を留去した。得ら
- 10 れた結晶をエタノールから再結晶して標記化合物 (0.64 g, 92 %) を得た。

融点 101.9-102.0 °C

IR (KBr): 1653, 1591, 1570, 1531, 1439, 1348, 1300, 1277, 1170, 1022, 960, 806, 731 cm⁻¹

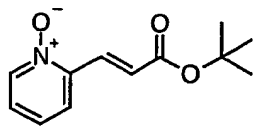
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.16 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.61-7.74 (4H, m), 7.99

- 15 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.53-8.57 (2H, m).

元素分析値 C₁₅H₁₂N₂O₄S₂として 計算値 C, 51.71; H, 3.47; N, 8.04

実測値 C, 51.88; H, 3.63; N, 8.23

参考例 43 tert-ブチル (E)-3-(1-オキシド-2-ピリジル)-2-プロペノエート



20

tert-ブチル (E)-3-(2-ピリジル)-2-プロペノエート (2.05 g, 10.0 mmol) を酢酸エチル (10 ml) に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (約70 %含有, 2.35 g, 10.5 mmol) を加えて室温で終夜かき混ぜた。反応液をシリカゲル (100 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (5:1, v/v) で溶

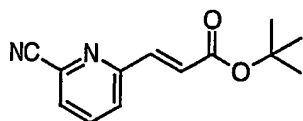
出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (2.14 g, 96 %)を得た。

IR (KBr): 2980, 1703, 1636, 1609, 1487, 1431, 1323, 1241, 1154 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 6.87 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 8.27 (1H, m).

5

参考例 4 4 tert-ブチル (E)-3-(6-シアノ-2-ピリジル)-2-プロペノエート



tert-ブチル (E)-3-(1-オキシド-2-ピリジル)-2-プロペノエート (2.10 g, 9.5 mmol) をニトロエタン (10 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド

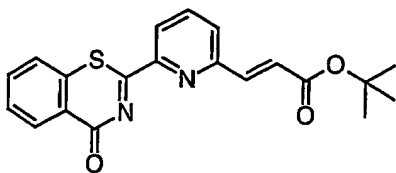
10 (1.88 g, 19.0 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (2.04 g, 19.0 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物

15 (2.18 g, 約100 %)を得た。

IR (KBr): 2980, 2253, 1713, 1647, 1582, 1471, 1370, 1319, 1152 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 6.93 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.57-7.64 (2H, m), 7.84 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

20 実施例 1 4 7 tert-ブチル (E)-3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]-2-プロペノエート



tert-ブチル (E)-3-(6-シアノ-2-ピリジル)-2-プロペノエート (2.32 g, 10.1 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.86 g, 11.0 mmol) をトルエン (12 ml) に溶

解し、トリエチルアミン (1.63 g, 25.7 mmol) を加えて38時間加熱還流した。
 反応液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エ
 チル (5:2, v/v) で溶出して標記化合物 (0.78 g, 27 %) を白色結晶として得た。
 融点 175.5-177.6 °C

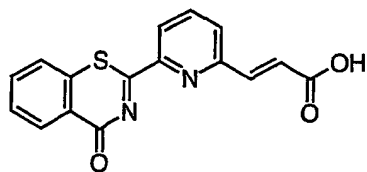
5 IR (KBr): 3154, 2980, 1792, 1705, 1659, 1572, 1537, 1454, 1369, 1300 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (9H, s), 7.05 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.59-7.70 (5H, m), 7.92 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.47-8.60 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 64.76; H, 5.03; N, 7.55
 実測値 C, 64.64; H, 4.74; N, 7.47

10

実施例 148 (E)-3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジ
 ル]-2-プロペン酸



tert-ブチル (E)-3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジ
 15 ル]-2-プロペノエート (0.78 g, 2.0 mmol) を氷冷下、トリフルオロ酢酸 (4.0 ml) に溶解し、室温にゆっくり戻しながら1時間かき混ぜた。反応液を減圧下に濃縮し、析出した結晶をメタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶して標記化合物 (0.60 g, 97 %) を白色結晶として得た。

融点 115.6-115.7 °C

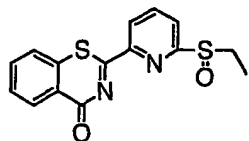
20 IR (KBr): 3214, 1715, 1647, 1572, 1534, 1443, 1385, 1308, 1225, 1101, 972 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.05 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.71-7.77 (2H, m), 7.85 (1H, m), 7.99-8.08 (2H, m), 8.18 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.33-8.39 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 61.04; H, 3.36; N, 8.90

25 実測値 C, 61.37; H, 3.17; N, 8.94

実施例 1 4 9 2-[6-(エチルスルフィニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

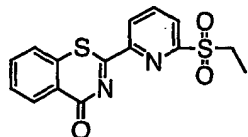


- 2-[6-(エチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.10 g, 0.33 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約 77 %含有, 0.075 g, 0.33 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.050 g, 47 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 181.5-182.1 °C

- 10 IR (KBr): 1662, 1585, 1570, 1533, 1437, 1412, 1311, 1277, 1255, 1230, 1145, 1118, 1095, 1076, 1062, 993, 785, 758, 733 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.00-3.12 (1H, m), 3.25-3.37 (1H, m), 7.61-7.74 (3H, m), 8.16-8.25 (2H, m), 8.55-8.61 (2H, m).
 IR (KBr): 1658, 1572, 1537, 1439, 1296, 1249, 1053, 1028, 912, 746 cm^{-1} .
 15 元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 56.94; H, 3.82; N, 8.85
 実測値 C, 56.88; H, 3.74; N, 8.83

実施例 1 5 0 2-[6-(エチルスルホニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



20

- 2-[6-(エチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.10 g, 0.33 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約 77 %含有, 0.15 g, 0.66 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.020 g, 19 %) を淡黄色結晶として得た。
- 25

融点 201.5-203.0 °C

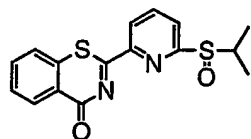
IR (KBr): 1662, 1585, 1570, 1533, 1437, 1412, 1311, 1277, 1255, 1230, 1145, 1118, 1095, 1076, 1062, 993, 785, 758, 733 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J=7.4 Hz), 3.57 (1H, q, J=7.4 Hz), 7.63-7.76 (3H, m), 8.21 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.31-8.34 (1H, m), 8.55-8.58 (1H, m), 8.76-8.78 (1H, m).

元素分析値 C₁₅H₁₂N₂O₃S₂として 計算値 C, 54.20; H, 3.64; N, 8.43

実測値 C, 54.22; H, 3.63; N, 8.49

10 実施例 151 2-[6-(イソプロピルスルフィニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[6-(イソプロピルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.09 g, 0.29 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.064 g, 0.29 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.056 g, 59 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 166.3-166.0 °C

IR (KBr): 1666, 1572, 1537, 1435, 1298, 1246, 1298, 1246, 1095, 1055, 1028, 736 cm⁻¹.

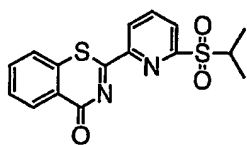
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.51 (3H, d, J=7.0 Hz), 3.27-3.38 (1H, m), 7.61-7.74 (3H, m), 8.15-8.22 (2H, m), 8.55-8.61 (2H, m).

元素分析値 C₁₆H₁₄N₂O₂S₂として 計算値 C, 58.16; H, 4.27; N, 8.48

実測値 C, 58.16; H, 4.17; N, 8.37

25

実施例 152 2-[6-(イソプロピルスルホニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[6-(イソプロピルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.10 g, 0.32 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.14 g, 0.64 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.027 g, 25 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 205.0-206.0 °C

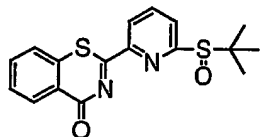
IR (KBr): 1662, 1570, 1535, 1439, 1298, 1118, 1095, 1062, 993, 733 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, d, $J=6.9$ Hz), 3.87 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 7.65-7.74 (3H, m), 8.20 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.31-8.34 (1H, m), 8.56-8.58 (1H, m), 8.75-8.78 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 55.47; H, 4.07; N, 8.09

実測値 C, 55.27; H, 4.12; N, 8.00

15 実施例 153 2-[6-(tert-ブチルスルフィニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[6-(tert-ブチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.15 g, 0.46 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.10 g, 0.46 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.12 g, 75 %) を白色結晶として得た。

融点 180.5 °C (分解)

IR (KBr): 1666, 1572, 1537, 1433, 1298, 1244, 1095, 1047, 736 cm^{-1} .

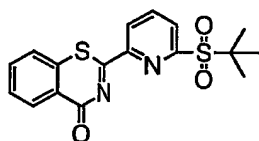
25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 7.63-7.71 (3H, m), 8.14 (1H, t, $J=7.9$

Hz), 8.22-8.25 (1H, m), 8.55-8.62 (2H, m).

元素分析値 $C_{17}H_{16}N_2O_2S_2$ として 計算値 C, 59.28; H, 4.68; N, 8.13

実測値 C, 59.14; H, 4.84; N, 8.17

- 5 実施例 154 2-[6-(tert-ブチルスルホニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 2-[6-(tert-ブチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.15 g, 0.46 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77%含有, 0.21 g, 0.92 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.11 g, 67%) を淡黄色結晶として得た。

融点 233.6-234.7 °C

- 15 IR (KBr): 1657, 1572, 1529, 1466, 1433, 1298, 1248, 1105, 1064, 993, 748 cm^{-1} .

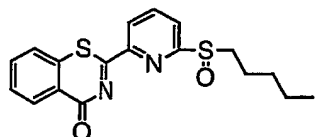
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.52 (9H, s), 7.64-7.75 (3H, m), 8.19 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.33-8.35 (1H, m), 8.55-8.58 (1H, m), 8.76-8.79 (1H, m).

元素分析値 $C_{17}H_{16}N_2O_3S_2$ として 計算値 C, 56.65; H, 4.47; N, 7.77

実測値 C, 56.71; H, 4.34; N, 7.83

20

- 実施例 155 2-[6-(n-ペンチルスルフィニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 25 2-[6-(n-ペンチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.15 g, 0.44 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸

(約77 %含有, 0.10 g, 0.46 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.075 g, 48 %) を白色結晶として得た。

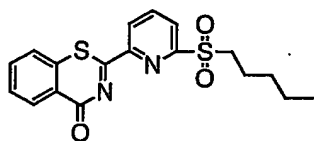
融点 146.0-147.0 °C

5 IR (KBr): 1660, 1572, 1537, 1433, 1298, 1242, 1093, 1039, 1028, 991, 748 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.33-1.49 (5H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 7.61-7.74 (3H, m), 8.13-8.26 (2H, m), 8.58 (2H, t, $J=8.1$ Hz).

10 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 60.31; H, 5.06; N, 7.81
実測値 C, 60.01; H, 5.01; N, 7.82

実施例 156 2-[6-(n-ペンチルスルホニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15

2-[6-(n-ペンチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.30 g, 0.88 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.39 g, 1.75 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して
20 標記化合物 (0.15 g, 44 %) を白色結晶として得た。

融点 160.0-161.0 °C

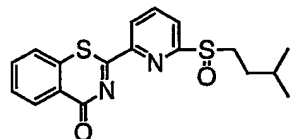
IR (KBr): 1660, 1587, 1572, 1537, 1462, 1439, 1408, 1302, 1278, 1249, 1095, 1064, 1028, 993, 752 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.32-1.51 (4H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 3.50-3.55 (2H, m), 7.65-7.74 (3H, m), 8.21 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.30-8.33 (1H, m), 8.56-8.59 (1H, m), 8.75-8.78 (1H, m).

25 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 57.73; H, 4.84; N, 7.48

実測値 C, 57.75; H, 4.87; N, 7.51

実施例 157 2-(6-イソアミルスルフィニル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



5

2-[6-(イソアミルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.15 g, 0.44 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約 77 %含有, 0.10 g, 0.46 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルで洗浄して標記化合物 (0.15 g, 96 %) を淡黄色アモルファスとして得た。

10

融点 59.5-61.0 °C

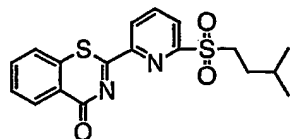
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.37-1.47 (1H, m), 1.74-1.77 (1H, m), 1.83-1.91 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.21-3.29 (1H, m), 7.61-7.74 (3H, m), 8.16 (2H, t, J=7.8 Hz), 8.24-8.26 (1H, m), 8.56-8.61 (2H, m).

15

IR (KBr): 1666, 1591, 1572, 1537, 1437, 1300, 1246, 1126, 1095, 1049, 1030, 993, 743 cm⁻¹.

Fab Mass (M+1)=359.0 (理論値)=359.1

20 実施例 158 2-(6-イソアミルスルホニル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-(6-イソアミルチオ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.30 g, 0.88 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約 77 %含有, 0.39 g, 1.75 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて

25

室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.10 g, 31 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 145.5-147.0 °C

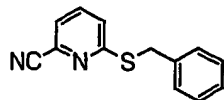
IR (KBr): 1666, 1591, 1572, 1537, 1440, 1302, 1126, 1095, 1062, 1030, 995,
5 743 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J=5.8$ Hz), 1.71-1.75 (2H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 7.63-7.76 (3H, m), 8.21 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.30-8.33 (1H, m), 8.55-8.59 (1H, m), 8.77 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 57.73; H, 4.84; N, 7.48

10 実測値 C, 57.63; H, 4.86; N, 7.51

参考例 45 2-ベンジルチオ-6-シアノピリジン

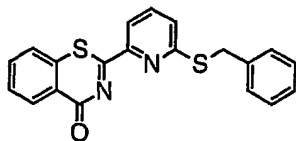


ベンジルメルカプタン (0.99 g, 7.94 mmol) と水素化ナトリウム (60%油性,
15 0.35 g, 8.66 mmol) を THF (30 ml) に加えて室温で1時間攪拌した。反応液に
2-クロロ-6-シアノピリジン (1.00 g, 7.22 mmol) の THF (10ml) 溶液を滴下し、
室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (1.63 g,
100 %) を淡桃色油状物として得た。

20 IR (KBr): 2233, 1574, 1494, 1452, 1427, 1271, 1159, 1141, 912, 794 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.42 (2H, s), 7.25-7.43 (7H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.9$ Hz).

実施例 159 2-(6-ベンジルチオ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-ベンジルチオ-6-シアノピリジン (1.63 g, 7.22 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.21 g, 7.22 mmol) をトルエン (30 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.52 ml, 10.8 mmol) を加えて48時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (1.03 g, 44 %) を淡黄色結晶として得た。

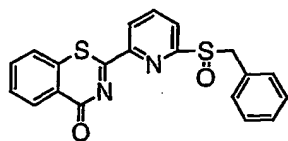
5 融点 227.0-228.0 °C

IR (KBr): 1651, 1572, 1537, 1431, 1302, 1288, 1234, 1147, 1097, 1066, 987, 972, 794 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.62 (2H, s), 7.25-7.39 (4H, m), 7.48-7.51 (2H, m), 7.60-7.70 (4H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.54-8.56 (1H, m).

10 元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 66.27; H, 3.86; N, 7.73
実測値 C, 66.06; H, 3.92; N, 7.69

実施例 160 2-(6-ベンジルスルフィニル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15

2-(6-ベンジルチオ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.18 g, 0.50 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約 77 %含有, 0.11 g, 0.50 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記

20 化合物 (0.057 g, 30 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 208.5-210.0 °C

IR (KBr): 1660, 1572, 1537, 1435, 1298, 1246, 1095, 1051, 1030, 912, 733 cm^{-1} .

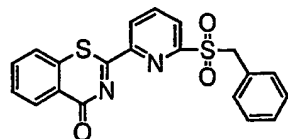
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.22, 4.47 (2H, q_{AB} , $J=13.2$ Hz), 6.99-7.03 (2H, m),
25 7.22-7.26 (3H, m), 7.67-7.72 (3H, m), 7.79-7.82 (1H, m), 7.97 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.53-8.57 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 62.73; H, 3.82; N, 7.31

実測値 C, 62.68; H, 3.88; N, 7.32

実施例 161 2-[6-(ベンジルスルホニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

5



2-[6-(ベンジルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.30 g, 0.83 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約 70 %含有, 0.41 g, 1.66 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.10 g, 30 %) を淡黄色結晶として得た。

10

融点 217.0-218.0 °C

IR (KBr): 1660, 1570, 1531, 1439, 1300, 1168, 1116, 1095, 1062, 1030, 993, 733 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.79 (2H, s), 7.22-7.28 (5H, m), 7.70-7.76 (3H, m),

8.03-8.06 (2H, m), 8.58-8.60 (1H, m), 8.70-8.73 (1H, m).

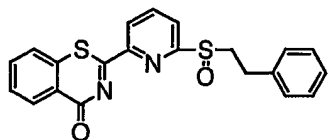
15

元素分析値 C₂₀H₁₄N₂O₃S₂として 計算値 C, 60.90; H, 3.58; N, 7.10

実測値 C, 60.78; H, 3.87; N, 7.22

実施例 162 2-[6-(2-フェニルエチルスルフィニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

20



2-[6-(2-フェニルエチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.18 g, 0.48 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.11 g, 0.48 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結

25

晶して標記化合物 (0.14 g, 75 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 164.5-165.5 °C

IR (KBr): 1664, 1572, 1537, 1433, 1298, 1246, 1095, 1049, 1030, 912, 746 cm^{-1} .

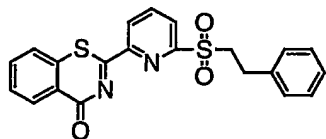
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89-2.94 (1H, m), 3.23-3.39 (2H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 7.18-7.24 (5H, m), 7.63-7.72 (3H, m), 8.14 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.23-8.26 (1H, m), 8.55-8.59 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 64.26; H, 4.11; N, 7.14

実測値 C, 63.99; H, 4.00; N, 7.07

10

実施例 163 2-[6-(2-フェニルエチル)スルホニル-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[6-(2-フェニルエチル)チオ-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

- 15 (0.30 g, 0.80 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約70 %含有, 0.39 g, 1.59 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.014 g, 4 %) を淡黄色結晶として得た。

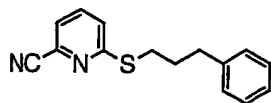
融点 161.5-163.5 °C

- 20 IR (KBr): 1653, 1568, 1558, 1531, 1437, 1302, 1168, 1118, 1095, 1062, 1030, 993, 742 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.17-3.23 (2H, m), 3.84-3.89 (2H, m), 7.17-7.33 (5H, m), 7.61-7.74 (3H, m), 8.14 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.23-8.26 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

- 25 元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 60.41; H, 4.10; N, 6.70
実測値 C, 60.58; H, 4.06; N, 6.60

参考例 4 6 2-シアノ-6-(3-フェニルプロピルチオ)ピリジン



3-フェニルプロピルメルカプタン (1.21 g, 7.94 mmol) と水素化ナトリウム (60%含有, 0.35 g, 8.66 mmol) をTHF (30 ml) に加えて室温で1時間攪拌した。

- 5 反応液に2-クロロ-6-シアノピリジン (1.00 g, 7.22 mmol) のTHF (10ml) 溶液を滴下し、室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (1.84 g, 100 %) を淡黄色油状物として得た。

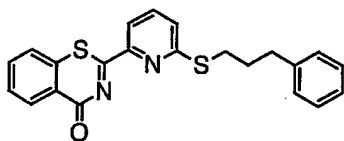
IR (KBr): 2233, 1693, 1576, 1556, 1494, 1485, 1452, 1427, 1377, 1278,

- 10 1143, 978, 796 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00-2.10 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.18 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.16-7.35 (5H, m), 7.53 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

実施例 1 6 4 2-[6-(3-フェニルプロピルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

- 15



2-シアノ-6-(3-フェニルプロピルチオ)ピリジン (1.84 g, 7.22 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.21 g, 7.22 mmol) をトルエン (30 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.52 ml, 10.8 mmol) を加えて48時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (1.06 g, 38 %) を淡黄色結晶として得た。

- 20

融点 192.5-194.0 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 1647, 1639, 1570, 1525, 1431, 1298, 1238, 1145, 1095, 1064, 985, 970, 742 cm^{-1} .

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14-2.24 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.35 (2H, t,

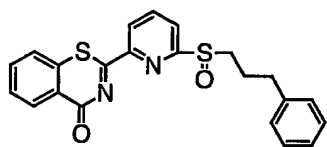
J=7.4 Hz), 7.22-7.28 (5H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.57-7.69 (1H, m), 8.18-8.21 (1H, m), 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $C_{22}H_{18}N_2OS_2$ として 計算値 C, 67.66; H, 4.65; N, 7.17

実測値 C, 67.58; H, 4.67; N, 7.21

5

実施例 165 2-[6-[(3-フェニルプロピル)スルフィニル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[6-[(3-フェニルプロピル)チオ]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.20 g, 0.50 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約70 %含有, 0.11 g, 0.50 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.063 g, 31 %) を淡黄色結晶として得た。

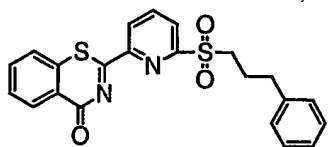
融点 164.5-165.5 °C

15 IR (KBr): 1658, 1572, 1537, 1433, 1400, 1298, 1246, 1095, 1051, 1030, 912, 746 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.91-1.96 (1H, m), 2.31-2.34 (1H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.01-3.07 (1H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 7.13-7.26 (5H, m), 7.52-7.75 (3H, m), 8.12-8.24 (2H, m), 8.56-8.59 (2H, m).

20 元素分析値 $C_{22}H_{18}N_2O_2S_2 \cdot 0.5H_2O$ として 計算値 C, 63.59; H, 4.61; N, 6.74
実測値 C, 63.33; H, 4.58; N, 6.78

実施例 166 2-[6-[(3-フェニルプロピル)スルホニル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 2-[6-[(3-フェニルプロピル)チオ]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.30 g, 0.77 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約70 %含有, 0.38g, 1.54 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.063 g, 19 %) を白色結晶として得た。

融点 149.5-151.0 °C

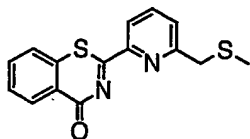
IR(KBr): 1658, 1572, 1535, 1439, 1300, 1118, 1095, 1062, 993, 912, 746 cm^{-1} .

- ¹H-NMR (CDCl_3) δ : 2.15-2.25 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.50-3.55 (2H, m), 7.13-7.16 (3H, m), 7.22-7.26 (3H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 8.19 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.56-8.59 (1H, m), 8.75 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 61.88; H, 4.36; N, 6.56

- 実測値 C, 62.01; H, 4.25; N, 6.60

実施例 167 2-(6-メチルチオメチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンスルホネート (0.55 g, 1.58 mmol) をDMF (30 ml) に溶解し、これにナトリウム チオメトキシド (0.13 g, 1.74 mmol) を加えて70 °Cで3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.35 g,

75 %)を淡黄色結晶として得た。

融点 151.5-153.0 °C

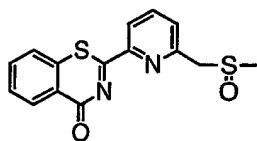
IR (KBr): 1658, 1589, 1572, 1531, 1439, 1300, 1277, 1234, 1095, 993, 744 cm^{-1} .

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 3.90 (2H, s), 7.59-7.74 (4H, m), 7.88 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 59.97; H, 4.03; N, 9.33

実測値 C, 59.87; H, 3.94; N, 9.39

- 10 実施例 168 2-(6-メチルスルフィニルメチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 2-(6-メチルチオメチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.10 g, 0.33 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約 15 77 %含有, 0.075 g, 0.33 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.052 g, 50 %)を淡黄色結晶として得た。

融点 184.5-185.5 °C

- 20 IR (KBr): 1651, 1568, 1531, 1454, 1435, 1298, 1278, 1234, 1095, 1028, 995, 744 cm^{-1} .

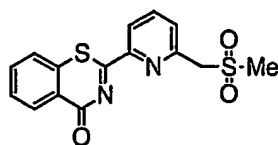
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.68 (3H, s), 4.21, 4.32 (2H, q_{AB} , $J=12.8$ Hz), 7.59-7.70 (4H, m), 7.94 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.51-8.57 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 56.14; H, 3.92; N, 8.73

実測値 C, 56.43; H, 3.74; N, 8.86

25

実施例 169 2-(6-メチルスルホニルメチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-(6-メチルチオメチル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.12 g, 0.40 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約 77 %含有, 0.18 g, 0.80 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて
5 室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.065 g, 49 %) を白色結晶として得た。

融点 230.5-231.5 °C

IR (KBr): 1655, 1570, 1533, 1439, 1302, 1114, 1097, 995, 738 cm⁻¹.

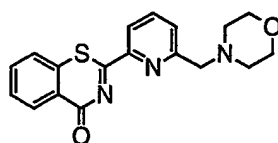
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.60-7.74 (4H, m), 8.00

10 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.54-8.59 (2H, m).

元素分析値 C₁₅H₁₂N₂O₃S₂として 計算値 C, 54.20; H, 3.64; N, 8.43

実測値 C, 53.95; H, 3.62; N, 8.38

実施例 170 2-[6-(4-モルホリノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン
15



[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンスルホネート (0.10 g, 0.29 mmol) をDMF (30 ml) に溶解し、これにトリエチルアミン (0.07 ml, 0.48 mmol) とモルホリン (0.028 g, 0.32 mmol) を加えて70 °Cで9
20 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.052 g, 53 %) を白色結晶として得た。

融点 191.8 °C (分解)

IR (KBr): 1660, 1591, 1572, 1537, 1439, 1294, 1267, 1234, 1114, 1097,

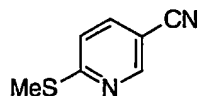
25 1066, 995, 738 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59-2.62 (4H, m), 3.71-3.79 (4H, m), 3.81 (2H, s), 7.60-7.73 (4H, m), 7.88 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.54-8.57 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 63.70; H, 5.05; N, 12.38

5 実測値 C, 63.96; H, 5.21; N, 12.14

参考例 4 7 5-シアノ-2-メチルチオピリジン

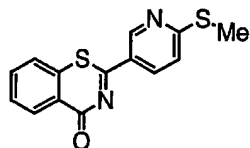


2-クロロ-5-シアノピリジン (2.10 g, 15.1 mmol) とナトリウム チオメトキシド (1.16 g, 16.5 mmol) をTHF (30 ml) に加えて9時間還流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (2.26 g, 100 %) を淡黄色結晶として得た。

IR (KBr): 2229, 1585, 1533, 1460, 1363, 1113, 912, 742 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 8.66-8.67 (1H, m).

実施例 1 7 1 2-[6-(メチルチオ)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



5-シアノ-2-メチルチオピリジン (2.26 g, 15.0 mmol) とチオサリチル酸メチル (5.05 g, 30.0 mmol) をトルエン (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (6.3 ml, 45.0 mmol) を加えて48時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (1.30 g, 31 %) を淡黄色結晶として得た。

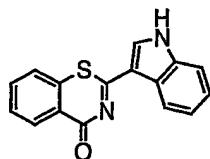
融点 167.9-169.9 $^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 1658, 1581, 1571, 1516, 1460, 1439, 1361, 1288, 1263, 1236, 1155, 1122, 1095, 1062, 1032, 925, 736 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.54-7.72 (3H,

m), 8.28-8.32 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.18 (1H, d, J=2.0 Hz).
 元素分析値 $C_{14}H_{10}N_2OS_2$ として 計算値 C, 58.72; H, 3.52; N, 9.78
 実測値 C, 58.75; H, 3.81; N, 9.90

5 実施例 172 2-(1H-インドール-3-イル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



3-シアノインドール (1.00 g, 7.0 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.20 g, 7.0 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.4 mmol) を加えて24 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより
 10 再結晶して標記化合物 (0.38 g, 20 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 276.5-277.0 °C

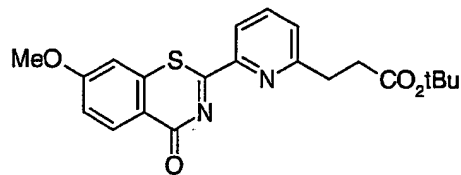
IR (KBr): 1626, 1591, 1516, 1493, 1454, 1439, 1356, 1329, 1300, 1261, 1242, 1143, 1107, 1086, 1068, 908, 817, 729 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.28-7.31 (2H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.49-8.51 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=3.0 Hz), 12.41 (1H, br s).

元素分析値 $C_{16}H_{10}N_2OS$ として 計算値 C, 69.04; H, 3.62; N, 10.06

実測値 C, 68.91; H, 3.78; N, 10.22

20 実施例 173 tert-ブチル 3-[6-(7-メトキシ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] プロパノエート



2-メルカプト-4-メトキシ安息香酸 (1.26 g, 6.8 mmol) とtert-ブチル 3-(6-

シアノ-2-ピリジル) プロパノエート (1.21 g, 5.2 mmol) をピリジン (10 ml) に溶解し、24 時間加熱還流させた。反応混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.96 g, 46 %) を得た。

5 融点 134.5-135.4 °C

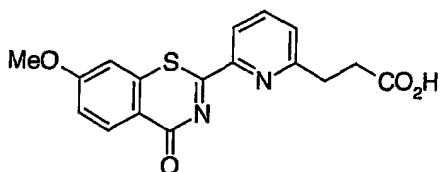
IR (KBr): 2976, 1724, 1658, 1599, 1570, 1537, 1249, 1149, 1095 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.88 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.19 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.93 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J=7.5$, 7.5 Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 63.30; H, 5.56; N, 7.03

実測値 C, 63.28; H, 5.52; N, 7.01

実施例 174 3-[6-(7-メトキシ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸



実施例 173 で得られた tert-ブチル 3-[6-(7-メトキシ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (0.40 g, 1.0 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) の混合物を 0 °C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮後、ジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶をろ取り乾燥して標記化合物 (0.34 g, 99 %) を得た。

融点 234.2-235.2 °C

IR (KBr): 3136, 1714, 1630, 1591, 1560, 1527, 1277, 1224 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.81 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.13 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.91 (3H, s), 7.25 (1H, dd, $J=2.5$, 8.9 Hz), 7.48 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J=7.6$, 7.6 Hz), 8.15 (1H, d, $J=7.6$ Hz),

8.26 (1H, d, J=8.9 Hz), 12.00 (1H, br s).

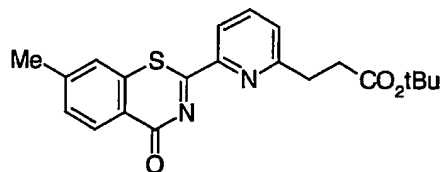
元素分析値 $C_{17}H_{14}N_2O_4S \cdot 0.25H_2O$ として 計算値 C, 58.86; H, 4.21; N,

8.08

実測値 C, 58.86; H, 4.27; N, 8.04

5

実施例 175 tert-ブチル 3-[6-(7-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート



- 10 2-メルカプト-4-メチル安息香酸 (1.56 g, 9.3 mmol) とtert-ブチル 3-(6-シアノ-2-ピリジル)プロパノエート (1.46 g, 6.3 mmol) をピリジン (15 ml) に溶解し、6 時間加熱還流させた。反応混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2, v/v) で溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (1.29 g, 53 %) を得た。

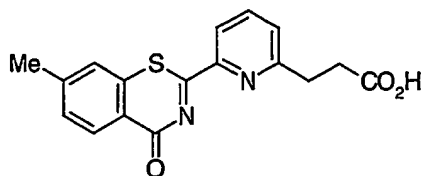
融点 134.8-134.9 °C

- 15 IR (KBr): 2976, 2930, 1728, 1666, 1604, 1566, 1537, 1302, 1284, 1240, 1149, 1099 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, s), 2.49 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.20 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.40-7.43 (3H, m), 7.79 (1H, m), 8.35 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.43 (1H, d, J=8.6 Hz).

- 20 元素分析値 $C_{21}H_{22}N_2O_3S$ として 計算値 C, 65.95; H, 5.80; N, 7.32
実測値 C, 65.91; H, 5.90; N, 7.25

実施例 176 3-[6-(7-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸



- 実施例 175 で得られた tert-ブチル 3-[6-(7-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベン
ゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (0.40 g, 1.0 mmol) 及びトリ
フルオロ酢酸 (5.0 ml) の混合物を 0 °C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧
5 下に濃縮後、ジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶をろ取り乾燥して標
記化合物 (0.33 g, 97 %) を得た。

融点 221.9-222.5 °C

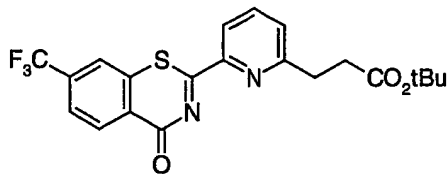
IR (KBr): 3217, 1728, 1637, 1603, 1568, 1529, 1433, 1315, 1224, 1109,
825, 779, 682 cm⁻¹.

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.45 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.13 (2H, t,
J=7.1 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.71 (1H, s),
7.99 (1H, dd, J=8.1, 8.2 Hz), 8.15 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.1
Hz), 12.00 (1H, br s).

元素分析値 C₁₇H₁₄N₂O₃S として 計算値 C, 62.56; H, 4.32; N, 8.58

- 15 実測値 C, 62.12; H, 4.10; N, 8.51

実施例 177 tert-ブチル 3-[6-(4-オキソ-7-トリフルオロメチル-4H-1,3-ベ
ンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート



- 20 2-メルカプト-4-トリフルオロメチル安息香酸 (1.59 g, 7.2 mmol) と tert-ブ
チル 3-(6-シアノ-2-ピリジル)プロパノエート (1.32 g, 5.7 mmol) をピリジン
(15 ml) に溶解し、15 時間加熱還流させた。反応混合物を減圧下に濃縮し、シ
リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で

溶出し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標記化合物 (0.85 g, 34 %) を得た。

融点 148.5-149.4 °C

IR (KBr): 2978, 1726, 1672, 1572, 1537, 1329, 1309, 1238, 1172, 1134,

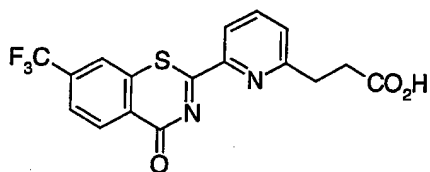
5 1084 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.88 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.79-7.84 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.65 (1H, d, J=8.3 Hz).

元素分析値 C₂₁H₁₉N₂O₃SF₃ として 計算値 C, 57.79; H, 4.39; N, 6.42

10 実測値 C, 57.89; H, 4.28; N, 6.56

実施例 178 3-[6-(4-オキソ-7-トリフルオロメチル-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸



15 実施例 177 で得られた tert-ブチル 3-[6-(4-オキソ-7-トリフルオロメチル-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (0.35 g, 0.8 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) の混合物を 0 °C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下に濃縮後、ジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶をろ取り乾燥して標記化合物 (0.27 g, 88 %) を得た。

20 融点 192.9-193.1 °C

IR (KBr): 3053, 2918, 1711, 1662, 1614, 1539, 1336, 1309, 1172, 1120, 1086, 817cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.81 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.14 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.99-8.04 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.45-8.51

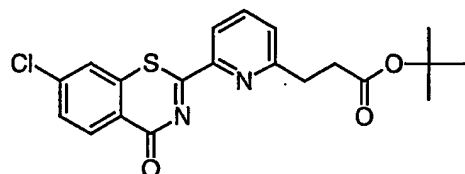
25 (2H, m), 12.00 (1H, br s).

元素分析値 C₁₇H₁₁N₂O₃SF₃ · 0.75H₂O として 計算値 C, 51.84; H, 3.20; N,

7.11

実測値 C, 51.99; H, 2.92; N, 7.00

実施例 179 tert-ブチル 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-
5 2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート



tert-ブチル 3-(6-シアノ-2-ピリジル)プロパノエート (1.6 g, 6.9 mmol) と
4-クロロチオサリチル酸 (2.6 g, 13.7 mmol) をピリジン (15 ml) に溶解し、
13時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムク
10 ロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分
を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (1.4 g,
51 %) を淡黄色結晶として得た。

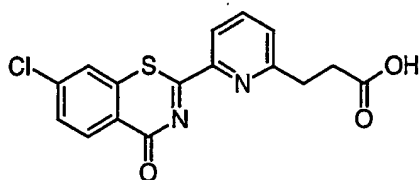
融点 167.9-168.2 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.87 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.20 (2H, t,
15 J=7.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.62
(1H, d, J=2.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J=7.3, 7.5 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.5 Hz),
8.47 (1H, d, J=8.5 Hz).

IR(KBr): 2976, 2932, 1726, 1678, 1585, 1570, 1535, 1379, 1271, 1149,
1093 cm⁻¹.

20 元素分析値 C₂₀H₁₉N₂O₃SClとして 計算値 C, 59.62; H, 4.75; N, 6.95
実測値 C, 59.65; H, 4.96; N, 7.15

実施例 180 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピ
リジル]プロピオン酸



tert-ブチル 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピ
リジル]プロパノエート (0.60 g, 1.5 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解
し、0℃で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をジイソプロピルエーテル
5 で結晶化して標記化合物 (0.49 g, 96 %) を白色結晶として得た。

融点 224.4-224.7 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.80 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.13 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.65
(1H, d, J=7.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 8.00 (1H, m), 8.13-8.17
(2H, m), 8.31 (1H, d, J=8.5 Hz), 12.20 (1H, br s).

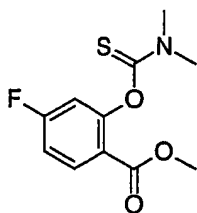
10 IR (KBr): 3051, 2922, 1709, 1664, 1585, 1566, 1529, 1379, 1261, 1230,
1095 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₁N₂O₃SCl · 0.25H₂Oとして 計算値 C, 54.71; H, 3.30; N,
7.97

実測値 C, 54.85; H, 3.14; N, 7.82

15

参考例 48 メチル 2-[[[(ジメチルアミノ)カルボチオイル]オキシ]-4-フルオロ
ベンゾエート



4-フルオロサリチル酸 (10.0 g, 64 mmol) をメタノール (300 ml) に溶解し、濃
20 硫酸 (6.3 g, 64 mmol) を加えて、48時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残
留物を2N水酸化ナトリウム水溶液で中和した。混合物に酢酸エチルを加え、有機
層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して4-フ

- ルオロサリチル酸メチル (10.0 g, 92 %) を白色結晶として得た。4-フルオロサリチル酸メチル (10.0 g, 58 mmol) とN,N-ジメチルチオカルバモイルクロリド (9.6 g, 77 mmol) をDMF (100 ml) に溶解し、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (8.5 g, 75 mmol) を加えて、室温で7時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (12.1 g, 80 %) を白色結晶として得た。

融点 106.8-107.2 °C

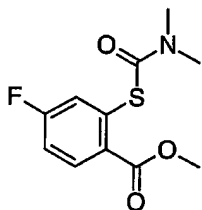
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.39 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.87 (1H, m), 7.02 (1H, m), 8.03 (1H, m).

IR (KBr): 2949, 1728, 1606, 1539, 1496, 1396, 1286, 1257, 1151, 1113, 1086 cm^{-1}

元素分析値 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{SF}$ として 計算値 C, 51.35; H, 4.70; N, 5.44

- 15 実測値 C, 51.47; H, 4.93; N, 5.41

参考例49 メチル 2-[[[(ジメチルアミノ)カルボニル]チオ]-4-フルオロベンゾエート

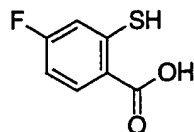


- 20 メチル 2-[[[(ジメチルアミノ)カルボチオイル]オキシ]-4-フルオロベンゾエート (4.7 g, 18 mmol) を190°Cで加熱融解し、同温度で18時間加熱攪拌した。混合物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮して、標記化合物 (4.3 g, 91 %) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.10 (1H, m),

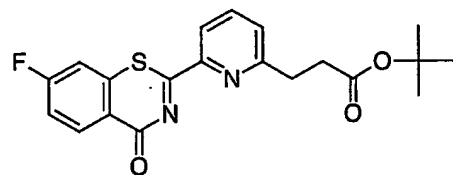
7.38 (1H, dd, $J=2.6, 8.8$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=5.8, 8.8$ Hz).

参考例 50 4-フルオロチオサリチル酸



- 5 メチル 2-[[[(ジメチルアミノ)カルボニル]チオ]-4-フルオロベンゾエート
(4.7 g, 18 mmol) と10%水酸化ナトリウム水溶液 (36 g, 90 mmol) の混合物を
100℃で14時間加熱攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加えて酸性 (pH 3) にして、
沈殿物をろ取り、この沈殿物を酢酸エチルに溶解した。無水硫酸マグネシウムで
乾燥し、溶媒を留去して標記化合物 (2.7 g, 87 %) を淡黄色結晶として得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 5.50 (1H, br s), 6.83 (1H, m), 7.02 (1H, dd,
 $J=2.5, 9.3$ Hz), 8.10 (1H, m).

実施例 181 tert-ブチル 3-[6-(7-フルオロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジ
ン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート



- 15 tert-ブチル 3-(6-シアノ-2-ピリジル)プロパノエート (1.5 g, 6.5 mmol) と
4-フルオロチオサリチル酸 (1.7 g, 9.7 mmol) をピリジン (10 ml) に溶解し、
15時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムク
ロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分
20 を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (1.36 g,
54 %) を白色結晶として得た。

融点 158.5-159.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.87 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.20 (2H, t,
 $J=7.2$ Hz), 7.29-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.81 (1H, m), 8.34

(1H, d, J=7.6 Hz), 8.58 (1H, dd, J=5.8, 9.5 Hz).

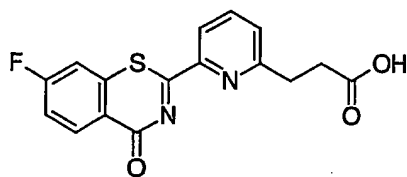
IR (KBr): 3061, 2976, 2930, 1730, 1672, 1599, 1581, 1547, 1240, 1151 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$ として 計算値 C, 62.16; H, 4.96; N, 7.25

実測値 C, 62.05; H, 4.95; N, 7.15

5

実施例 182 3-[6-(7-フルオロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸



tert-ブチル 3-[6-(7-フルオロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-ル)-2-ピ
10 リジル]プロパノエート (0.50 g, 1.3 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解
し、0℃で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をジエチルエーテルで結晶
化して標記化合物 (0.43 g, 99 %) を白色結晶として得た。

融点 215.0-217.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.81 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.13 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.56
15 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.92 (1H, m), 8.01 (1H, m), 8.17 (1H, d,
J=7.7 Hz), 8.40 (1H, m), 12.22 (1H, s).

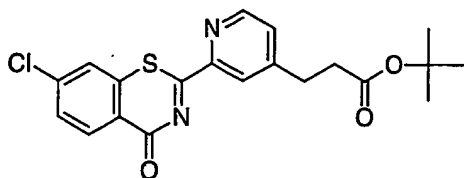
IR (KBr): 3136, 1714, 1630, 1591, 1560, 1527, 1277, 1224 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 57.39; H, 3.46; N,

8.37

20 実測値 C, 57.04; H, 3.12; N, 8.13

実施例 183 tert-ブチル 3-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-
2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート



4-クロロチオサリチル酸 (2.3 g, 12.2 mmol) とtert-ブチル 3-(2-シアノ-4-
 ピリジル)プロパノエート (1.4 g, 6.0 mmol) をピリジン (20 ml) に溶解し、
 16時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムク
 5 ロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分
 を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (1.3
 g, 52 %) を白色結晶として得た。

融点 151.8-152.1 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.64 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.02 (2H, t,
 10 J=7.4 Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.5, 4.8 Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 8.40 (1H, s),
 8.48 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.62 (1H, d, J=4.8 Hz).

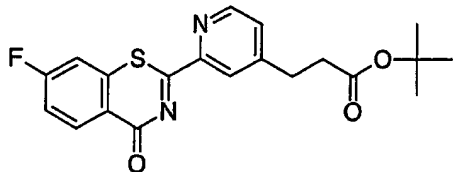
IR (KBr): 2976, 1726, 1666, 1585, 1566, 1537, 1278, 1151, 1093 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₀H₁₉N₂O₃SClとして 計算値 C, 59.62; H, 4.75; N, 6.95

実測値 C, 59.54; H, 4.45; N, 6.97

15

実施例 184 tert-ブチル 3-[2-(7-フルオロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジ
 ン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート



4-フルオロチオサリチル酸 (1.9 g, 11.3 mmol) とtert-ブチル 3-(2-シアノ-
 20 4-ピリジル)プロパノエート (1.3 g, 5.6 mmol) をピリジン (20 ml) に溶解し、
 18時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムク
 ロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分
 を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (1.2

g, 54 %) を白色結晶として得た。

融点 137.6-138.1 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.29-7.35 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=1.2, 4.8 Hz), 8.40 (1H, s),
5 8.58 (1H, m), 8.62 (1H, d, J=5.0 Hz).

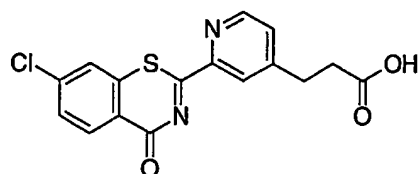
IR (KBr): 2978, 2932, 1726, 1666, 1601, 1577, 1541, 1477, 1277, 1240, 1151 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₀H₁₉N₂O₃SF として 計算値 C, 62.16; H, 4.96; N, 7.25

実測値 C, 62.29; H, 5.15; N, 7.31

10

実施例 185 3-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸



tert-ブチル 3-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピ
15 リジル]プロパノエート (1.00 g, 2.4 mmol) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解し、0°C で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をヘキサン-テトラヒドロフラン-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.66 g, 76 %) を白色結晶として得た。

融点 262.9-263.5 °C

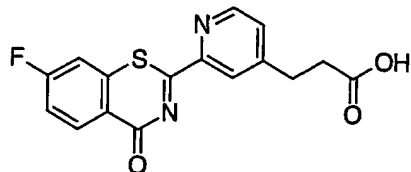
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.68 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, m), 8.11 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.68 (1H, m), 12.26 (1H, s).

IR (KBr): 3065, 1718, 1626, 1560, 1525, 1388, 1302, 1184, 1101 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₁N₂O₃SCl として 計算値 C, 55.41; H, 3.20; N, 8.08

25 実測値 C, 55.28; H, 3.07; N, 8.01

実施例 186 3-[2-(7-フルオロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸



tert-ブチル 3-[2-(7-フルオロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-
5 ピリジル]プロパノエート (0.92 g, 2.3 mmol) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解し、0℃で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.56 g, 71 %) を白色結晶として得た。

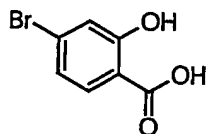
融点 240.0 °C (分解)

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.69 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.00 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.57 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.39 (1H, m), 8.68 (1H, m), 12.26 (1H, s).

IR (KBr): 2930, 1720, 1630, 1601, 1576, 1537, 1475, 1292, 1224, 1192, 1097 cm^{-1} .

15 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{SF}$ として 計算値 C, 58.17; H, 3.36; N, 8.48
実測値 C, 58.22; H, 3.30; N, 8.46

参考例 51 4-ブロモサリチル酸



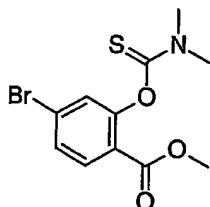
20 4-アミノサリチル酸 (15.0 g, 98 mmol) と臭化水素酸 (47%, 100 ml) を水 (100 ml) に混合し、亜硝酸ナトリウム (6.8 g, 98 mmol) と水 (50 ml) の水溶液を0℃において滴下して、混合物を同温度で30分間攪拌した。反応混合物に臭化第一銅 (16.9 g, 117 mmol) と臭化水素酸 (47%, 45 ml) の混合液を0℃において滴下して、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加

えて抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (15.5 g, 73 %) を灰色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.09 (1H, dd, $J=0.9, 8.4$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 10.33 (1H, br s).

5

参考例 5 2 メチル 4-ブロモ-2-[[(ジメチルアミノ) カルボチオイル] オキシ] ベンゾエート



4-ブロモサリチル酸 (15.5 g, 71 mmol) をメタノール (500 ml) に溶解し、濃硫酸 (9.7 g, 99 mmol) を加えて、24時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物を2N水酸化ナトリウム水溶液中で中和した。混合物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:20, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮して、4-ブロモサリチル酸メチル (8.7 g, 52 %) を得た。4-ブロモサリチル酸メチル (8.7 g, 37 mmol) と N,N-ジメチルチオカルバモイルクロリド (6.0 g, 48 mmol) をDMF (80 ml) に溶解し、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン (5.5 g, 49 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (10.6 g, 88 %) を白色結晶として得た。

融点 117.5-118.3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.38 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.31 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J=1.9, 8.4$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

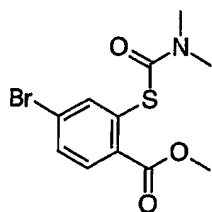
25

IR (KBr): 2947, 1712, 1595, 1550, 1394, 1286, 1207, 1116 cm^{-1}

元素分析値 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{SBr}$ として 計算値 C, 41.52; H, 3.80; N, 4.40

実測値 C, 41.65; H, 3.71; N, 4.39

5 参考例 5 3 メチル 4-ブromo-2-[[(ジメチルアミノ) カルボニル] チオ] ベンゾエート

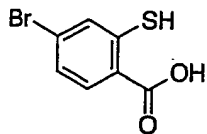


メチル 4-ブromo-2-[[(ジメチルアミノ) カルボチオイル] オキシ] ベンゾエート (5.4 g, 17 mmol) を190℃で加熱融解し、同温度で6時間加熱攪拌した。混合物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮して、標記化合物 (3.2 g, 59 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.04 (3H, br s), 3.11 (3H, br s), 3.87 (3H, s), 7.55 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

15

参考例 5 4 4-ブromoチオサリチル酸

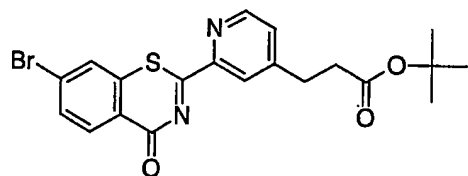


メチル 4-ブromo-2-[[(ジメチルアミノ) カルボニル] チオ] ベンゾエート (3.2 g, 10 mmol) と10%水酸化ナトリウム水溶液 (20 g, 50 mmol) の混合物を、100℃で14時間加熱攪拌した。反応混合物に6N塩酸を加えて酸性 (pH 3) にして、沈殿物をろ取し、この沈殿物を酢酸エチルに溶解した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して標記化合物 (2.3 g, 100 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.37 (1H, dd, $J=1.8, 8.5$ Hz), 7.80-7.85 (2H, m).

20

実施例 187 tert-ブチル 3-[2-(7-ブロモ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート



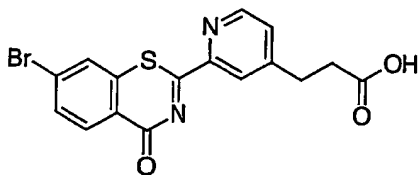
- 5 tert-ブチル 3-(2-シアノ-4-ピリジル)プロパノエート (1.3 g, 5.6 mmol) と 4-ブロモチオサリチル酸 (1.8 g, 8.0 mmol) をピリジン (20 ml) に溶解し、18 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (0.63 g, 25 %) を白色結晶として得た。
- 10

融点 172.9-173.7 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.42 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.71-7.76 (2H, m), 8.38-8.40 (2H, m), 8.62 (1H, d, J=4.9 Hz).

- 15 IR (KBr): 2978, 2932, 1726, 1660, 1579, 1562, 1529, 1367, 1278, 1157 cm⁻¹.
 元素分析値 C₂₀H₁₉N₂O₃SBrとして 計算値 C, 53.70; H, 4.28; N, 6.26
 実測値 C, 53.86; H, 4.05; N, 6.28

- 実施例 188 3-[2-(7-ブロモ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸
- 20



tert-ブチル 3-[2-(7-ブロモ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート (0.49 g, 1.1 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶

解し、0℃で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をジイソプロピルエーテル-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (0.38 g, 89 %) を白色結晶として得た。

融点 257.5-259.1 °C

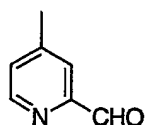
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.68 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.00 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.87 (1H, m), 8.21-8.27 (3H, m), 8.69 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 12.23 (1H, br s).

IR (KBr): 3059, 1718, 1626, 1577, 1560, 1523, 1385, 1302, 1184 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{SBr}$ として 計算値 C, 49.12; H, 2.83; N, 7.16

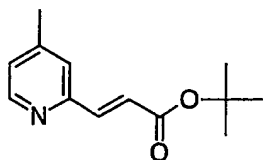
- 10 実測値 C, 49.40; H, 2.83; N, 7.21

参考例 5 5 4-メチル-2-ピリジンカルバルデヒド



- 2-シアノ-4-メチルピリジン (7.0 g, 59 mmol) のジクロロメタン溶液 (180 ml) にジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液 (1.5 M, 43.5 ml, 65 mmol) を-78℃において滴下して、混合物を同温度で2時間攪拌した。反応混合物に濃塩酸 (28 ml) と水 (112 ml) を加え、水層と有機層を分離した。有機層を2N塩酸で抽出し、水層を合わせて炭酸水素ナトリウムで中和し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
- 20 後、溶媒を留去し、標記化合物 (2.7 g, 37 %) を得た。

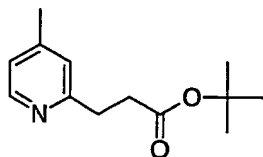
参考例 5 6 tert-ブチル (E)-3-(4-メチル-2-ピリジル)-2-プロペノエート



水素化ナトリウム (60%油性、1.1 g, 26 mmol) とテトラヒドロフラン (120

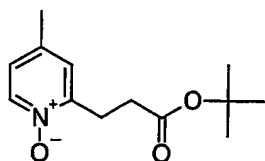
- ml) の混合物に、tert-ブチルジエチルホスホノアセテート (6.2 g, 24 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を0℃において滴下して、混合物を同温度で30分間攪拌した。つづいて、4-メチル-2-ピリジンカルバルデヒド (1.5 g, 12 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を0℃において滴下して、室温で1時間
- 5 攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (1.9 g, 70 %) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (9H, s), 2.36 (3H, s), 6.80 (1H, d, J=15.7 Hz),
- 10 7.07 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=15.7 Hz), 8.48 (1H, d, J=4.8 Hz).

参考例 5 7 tert-ブチル 3-(4-メチル-2-ピリジル) プロパノエート



- 15 tert-ブチル (E)-3-(4-メチル-2-ピリジル)-2-プロペノエート (1.9 g, 8.5 mmol) をメタノール (80 ml) に溶解し、これに10%パラジウム炭素 (200 mg) を加えて、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。パラジウム炭素をろ別した後、ろ液を濃縮して標記化合物 (1.8 g, 90 %) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=7.6 Hz),
- 20 3.02 (2H, t, J=7.6 Hz), 6.93 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.99 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=4.8 Hz).

参考例 5 8 tert-ブチル 3-(4-メチル-2-ピリジル) プロパノエート N-オキシド

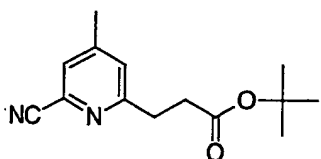


tert-ブチル 3-(4-メチル-2-ピリジル) プロパノエート (1.8 g, 8.3 mmol) と
3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有、2.4 g, 10.8 mmol) を酢酸エチル (50 ml)
に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用
5 いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:4, v/v) で
溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (1.7 g, 88 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J=7.1$ Hz),
3.14 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=2.3, 6.6$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=2.3$
Hz), 8.13 (1H, d, $J=6.6$ Hz).

10

参考例 59 tert-ブチル 3-(6-シアノ-4-メチル-2-ピリジル) プロパノエート



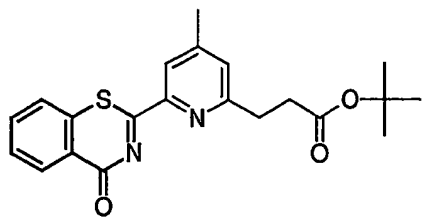
tert-ブチル 3-(4-メチル-2-ピリジル) プロパノエートN-オキシド (1.7 g,
7.3 mmol) をニトロエタン (40 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニ
15 ド (1.4 g, 14.7 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (1.2 g, 11.3
mmol) を加えて、室温で22時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲ
ルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4,
v/v) で溶出される画分を集めて濃縮して標記化合物 (1.4 g, 79 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.71 (2H, t, $J=7.1$ Hz),
20 3.05 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.34 (1H, s).

IR (KBr): 2978, 2932, 2233, 1726, 1604, 1367, 1151 cm^{-1} .

実施例 189 tert-ブチル 3-[4-メチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-

2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート



tert-ブチル 3-(6-シアノ-4-メチル-2-ピリジル)プロパノエート (0.72 g, 2.9 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.99 g, 5.9 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて14時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.61 g, 54 %) を白色結晶として得た。

10 融点 168.5-169.3 °C

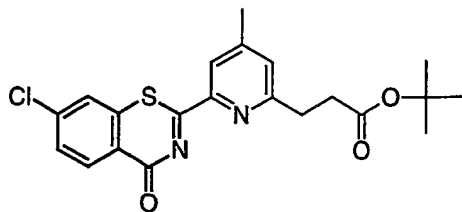
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.14 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.23 (1H, s), 7.60-7.68 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.55 (1H, m).

IR (KBr): 2976, 2928, 1726, 1655, 1572, 1531, 1365, 1298, 1153, 1095, 758 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₁H₂₂N₂O₃Sとして 計算値 C, 65.95; H, 5.80; N, 7.32

実測値 C, 66.01; H, 5.75; N, 7.32

実施例 190 tert-ブチル 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-メチル-2-ピリジル]プロパノエート



- tert-ブチル 3-(6-シアノ-4-メチル-2-ピリジル) プロパノエート (0.69 g, 2.8 mmol) と4-クロロチオサリチル酸 (1.05 g, 5.7 mmol) をピリジン (10 ml) に溶解し、22時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で
- 5 溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.33 g, 28 %) を白色結晶として得た。

融点 162.3-163.0 °C

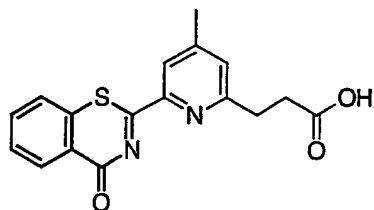
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.14 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.24 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.61
- 10 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.20 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=8.5 Hz).

IR (KBr): 2976, 2930, 1724, 1666, 1585, 1566, 1537, 1282, 1153, 1093 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₁H₂₁N₂O₃SCl として 計算値 C, 60.50; H, 5.08; N, 6.72

実測値 C, 60.64; H, 5.02; N, 6.65

- 15 実施例 191 3-[4-メチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] プロピオン酸



- tert-ブチル 3-[4-メチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] プロパノエート (0.44 g, 1.1 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶
- 20 解し、0°C で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.33 g, 87 %) を白色結晶として得た。

融点 244.6-245.5 °C

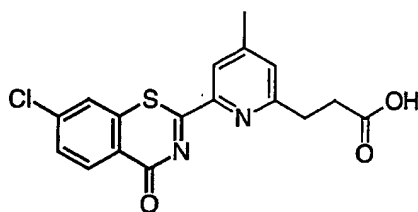
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.44 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.07 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.48 (1H, s), 7.71 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=7.8
- 25 Hz), 8.03 (1H, s), 8.34 (1H, dd, J=1.0, 7.8 Hz), 12.19 (1H, s).

IR (KBr): 3223, 1728, 1637, 1570, 1527, 1440, 1307, 1224, 835, 752 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 62.56; H, 4.32; N, 8.58

実測値 C, 62.48; H, 4.32; N, 8.50

- 5 実施例 192 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-メチル-2-ピリジル]プロピオン酸



- tert-ブチル 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-メチル-2-ピリジル]プロパノエート (0.25 g, 0.61 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解し、0℃で2時間撹拌した。溶媒を留去した後、残留物をヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (0.16 g, 74 %) を白色結晶として得た。

融点 232.2-233.2 °C

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.43 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.07 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 12.17 (1H, s).

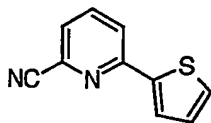
IR (KBr): 2922, 1695, 1655, 1560, 1535, 1381, 1309, 1095 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$ として 計算値 C, 56.59; H, 3.63; N, 7.76

実測値 C, 56.41; H, 3.37; N, 7.74

20

参考例 60 6-(2-チエニル)-2-ピリジンカルボニトリル



6-クロロ-2-ピリジンカルボニトリル (1.2 g, 8.6 mmol) と2-チオフェンボロ

ン酸 (1.9 g, 15.3 mmol) をトルエン (100 ml)、エタノール (25 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (3.0 g, 21.7 mmol) と水 (25 ml) を加えて、減圧下で10分間脱気した。アルゴンで置換した後、混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.5 g, 0.43 mmol) を加えて、16時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (1.3 g, 85 %) を得た。

10 融点 88.2-88.6 °C

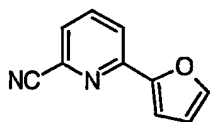
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.13 (1H, dd, J=3.7, 5.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J=0.9, 5.0 Hz), 7.52 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=1.0, 3.7 Hz), 7.76-7.83 (2H, m)

IR (KBr): 3105, 3061, 2235, 1585, 1452, 1423, 860 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₀H₆N₂Sとして 計算値 C, 64.49; H, 3.25; N, 15.04

15 実測値 C, 64.44; H, 3.14; N, 15.08

参考例 6 1 6-(2-フリル)-2-ピリジンカルボニトリル



6-クロロ-2-ピリジンカルボニトリル (0.90 g, 6.5 mmol) と2-フランボロン酸 (1.1 g, 9.8 mmol) をトルエン (80 ml)、エタノール (20 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (2.2 g, 15.9 mmol) と水 (20 ml) を加えて、減圧下で10分間脱気した。アルゴンで置換した後、混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.36 g, 0.31 mmol) を加えて、13時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.97 g, 87 %) を得た。

得た。

融点 90.2-90.3 °C

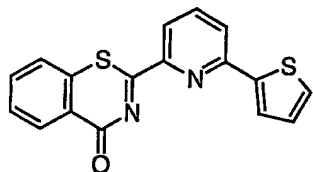
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.57 (1H, dd, $J=1.6, 3.5$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J=1.6, 6.9$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=0.6, 1.6$ Hz), 7.80-7.89 (2H, m).

5 IR (KBr): 3155, 3057, 2237, 1604, 1574, 1491, 1440, 1168, 1006, 922, 804 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ として 計算値 C, 70.58; H, 3.55; N, 16.46

実測値 C, 70.63; H, 3.48; N, 16.66

10 実施例 193 2-[6-(2-チエニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



6-(2-チエニル)-2-ピリジンカルボニトリル (0.56 g, 3.0 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.77 g, 4.6 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて10時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ

15 取し、テトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.84 g, 86 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 222.2-223.4 °C

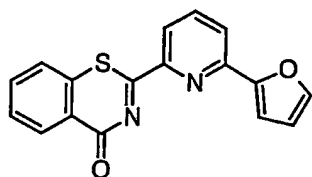
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.16 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.62-7.71 (4H, m), 7.81-7.90 (2H, m), 8.35 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

20 IR (KBr): 3065, 1655, 1572, 1535, 1454, 1302, 1278, 1238, 1099, 806 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 63.33; H, 3.13; N, 8.69

実測値 C, 63.38; H, 3.32; N, 8.87

実施例 194 2-[6-(2-フリル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



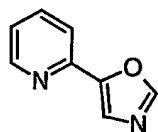
- 6-(2-フリル)-2-ピリジンカルボニトリル (0.60 g, 3.5 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.01 g, 6.0 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて12時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取り、テトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.75 g, 69 %) を黄色結晶として得た。

融点 217.9-218.4 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.60 (1H, dd, J=1.7, 3.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.59-7.72 (4H, m), 7.86-7.94 (2H, m), 8.36 (1H, m), 8.55 (1H, m).

- 10 IR (KBr): 3123, 1666, 1574, 1537, 1493, 1440, 1300, 1236, 1095, 908 cm⁻¹.
 元素分析値 C₁₇H₁₀N₂O₂S · 0.25H₂Oとして 計算値 C, 65.69; H, 3.40; N, 9.01
 実測値 C, 65.94; H, 3.26; N, 9.18

参考例 6 2 2-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン

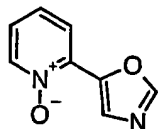


15

- ピコリンアルデヒド (2.5 g, 23 mmol) とトルエンスルホニルメチルイソシアニド (5.3 g, 27 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (3.5 g, 25 mmol) を加えて30分間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (2.9 g, 84 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.25 (1H, m), 7.66-7.80 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.65 (1H, m).

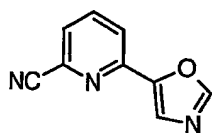
参考例 6 3 2-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン N-オキシド



2-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン (2.8 g, 19 mmol) と3-クロロ過安息
 5 香酸(約77%含有、13.6 g, 58 mmol)を酢酸エチル(30 ml)に溶解し、室温で6
 日間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマト
 グラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル(1:4, v/v)で溶出される画分を集
 めて濃縮し、標記化合物(1.1 g, 34%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.22 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.9, 8.1
 10 Hz), 8.04 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.54 (1H, s).

参考例 6 4 6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2-ピリジンカルボニトリル



2-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン N-オキシド (1.0 g, 6.6 mmol) をニ
 15 トロエタン(15 ml)に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド(2.7 g, 27.2
 mmol)とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド(3.0 g, 27.8 mmol)を加えて、室
 温で5日間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムク
 ロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)で溶出される画分
 を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物(0.84 g,
 20 75%)を得た。

融点 147.8-148.1 °C

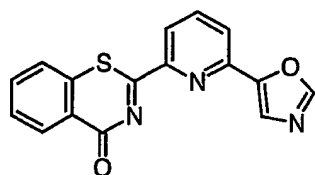
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.62 (1H, dd, J=1.3, 7.3 Hz), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H,
 dd, J=1.3, 8.1 Hz), 7.93 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 8.01 (1H, s).

IR (KBr): 3163, 3063, 2235, 1597, 1574, 1496, 1448, 1122, 958, 814 cm⁻¹.

25 元素分析値 C₉H₅N₃Oとして 計算値 C, 63.16; H, 2.94; N, 24.55

実測値 C, 63.04; H, 2.65; N, 24.46

実施例 195 2-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



5

6-(1,3-オキサゾール-5-イル)-2-ピリジンカルボニトリル (0.72 g, 4.2 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.54 g, 9.1 mmol) をトルエン (6 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.7 mmol) を加えて8時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取し、ヘキサン-クロロベンゼンより再結晶して標記化合物

10 (1.24 g, 95 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 271.3-272.7 °C

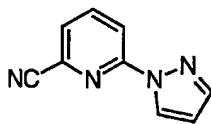
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.73 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.99 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.20 (1H, m), 8.29 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.66 (1H, s).

15 IR (KBr): 3128, 2649, 1570, 1529, 1487, 1439, 1304, 1093, 815, 752 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₉N₃O₂S として 計算値 C, 62.53; H, 2.95; N, 13.67

実測値 C, 62.51; H, 2.66; N, 13.62

参考例 65 6-(ピラゾール-1-イル)-2-ピリジンカルボニトリル



20

6-クロロ-2-ピリジンカルボニトリル (1.0 g, 7.2 mmol) とピラゾール (2.4 g, 35.9 mmol) をDMF (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (3.0 g, 21.7 mmol) を加えて100°Cで18時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物

をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.98 g, 80 %) を得た。

融点 120.9-122.1 °C

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.51 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 7.94 (1H, m), 8.24 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

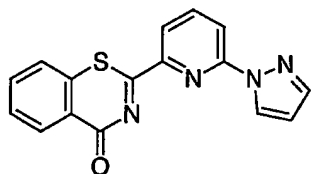
IR (KBr): 3092, 2235, 1593, 1527, 1469, 1392, 945, 806, 750 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4$ として 計算値 C, 63.52; H, 3.55; N, 32.92

実測値 C, 63.51; H, 3.34; N, 32.68

10

実施例 196 2-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 15 6-(ピラゾール-1-イル)-2-ピリジンカルボニトリル (0.68 g, 4.0 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.00 g, 5.9 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて8時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (0.82 g, 67 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 253.0-254.0 °C

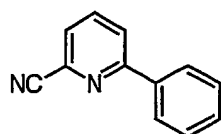
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.56 (1H, m), 7.62-7.73 (3H, m), 7.80 (1H, s), 8.02 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.55 (1H, m), 8.72 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

IR (KBr): 3074, 1658, 1574, 1537, 1469, 1402, 1060, 933, 814, 742 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$ として 計算値 C, 62.73; H, 3.29; N, 18.29

- 25 実測値 C, 62.73; H, 3.06; N, 18.26

参考例 6 6 6-フェニル-2-ピリジンカルボニトリル



6-クロロ-2-ピリジンカルボニトリル (0.80 g, 5.7 mmol) とフェニルボロン酸 (1.05 g, 8.6 mmol) をトルエン (60 ml)、エタノール (15 ml) に溶解し、
 5 これに炭酸カリウム (2.00 g, 14.4 mmol) と水 (15 ml) を加えて、減圧下で10分間脱気した。アルゴンで置換した後、混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.33 g, 0.29 mmol) を加えて、16時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.90 g, 86 %) を得た。
 10 融点 65.2-66.1 °C

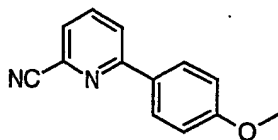
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.48-7.51 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J=1.1, 7.3 Hz), 7.85-7.93 (2H, m), 8.01-8.04 (2H, m)

15 IR (KBr): 3067, 2235, 1581, 1556, 1448, 817, 762 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₂H₈N₂として 計算値 C, 79.98; H, 4.47; N, 15.55

実測値 C, 79.86; H, 4.61; N, 15.42

参考例 6 7 6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボニトリル



20

6-クロロ-2-ピリジンカルボニトリル (0.70 g, 5.0 mmol) と4-メトキシフェニルボロン酸 (1.17 g, 7.7 mmol) をトルエン (60 ml)、エタノール (15 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (1.75 g, 12.6 mmol) と水 (15 ml) を加えて、減圧下で10分間脱気した。アルゴンで置換した後、混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.29 g, 0.25 mmol) を加えて、16時間加熱還
 25

流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.94 g, 88 %) を得た。

融点 86.3-86.6 °C

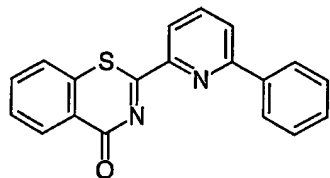
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.46 (3H, s), 7.01 (2H, m), 7.54 (1H, dd, $J=1.3, 7.1$ Hz), 7.79-7.89 (2H, m), 8.00 (2H, m)

IR (KBr): 2972, 2235, 1608, 1585, 1518, 1448, 1440, 1315, 1265, 1178, 1024 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ として 計算値 C, 74.27; H, 4.79; N, 13.33

実測値 C, 74.39; H, 5.00; N, 13.14

実施例 197 2-(6-フェニル-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15

6-フェニル-2-ピリジンカルボニトリル (0.72 g, 4.0 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.20 g, 7.1 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて8時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (0.73 g, 57 %) を白色結晶として得た。

融点 195.4-197.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46-7.57 (3H, m), 7.62-7.69 (3H, m), 7.95-7.97 (2H, m), 8.16 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J=1.8, 6.6$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

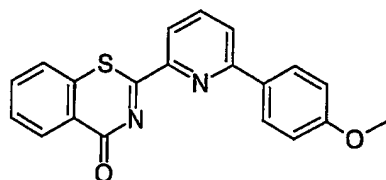
IR (KBr): 3063, 1658, 1572, 1537, 1446, 1296, 1234, 1097, 956, 763 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ として 計算値 C, 72.13; H, 3.82; N, 8.85

25

実測値 C, 72.29; H, 3.75; N, 8.81

実施例 198 2-[6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



5

6-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジンカルボニトリル (0.81 g, 3.8 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.07 g, 6.3 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて8時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取り、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (0.87 g, 65 %) を淡黄色結晶として得た。

10

融点 200.1-201.1 °C

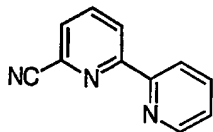
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.90 (3H, s), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.59-7.69 (3H, m), 7.89-7.91 (2H, m), 8.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.36 (1H, m), 8.56 (1H, d, J=7.7 Hz).

15 IR (KBr): 3067, 3003, 2982, 2835, 1657, 1574, 1531, 1518, 1450, 1313, 1257 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₀H₁₄N₂O₂Sとして 計算値 C, 69.35; H, 4.07; N, 8.09

実測値 C, 69.26; H, 4.01; N, 7.92

20 参考例 68 6-シアノ-2,2'-ピピリジル



2,2'-ビピリジル N-オキシド (2.8 g, 16 mmol) をニトロエタン (50 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (6.4 g, 65 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (3.7 g, 35 mmol) を加えて、室温で36時間攪拌した。溶媒

を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (1.2 g, 43 %) を白色結晶として得た。

融点 135.9-136.8 °C

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37 (1H, m) 7.70 (1H, dd, $J=0.9, 7.6$ Hz), 7.86 (1H, m), 7.95 (1H, m), 8.47 (1H, dd, $J=0.9, 7.9$ Hz), 8.65-8.70 (2H, m).

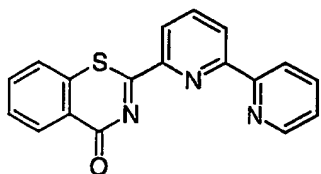
IR (KBr): 3491, 2237, 1581, 1431, 987, 775 cm^{-1}

元素分析値 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3$ として 計算値 C, 72.92; H, 3.89; N, 23.19

実測値 C, 72.80; H, 3.81; N, 22.97

10

実施例 199 2-[6-(2,2'-ビピリジル)]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 6-シアノ-2,2'-ビピリジル (0.90 g, 4.9 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.26 g, 7.5 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて12時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (1.34 g, 85 %) を白色結晶として得た。

融点 222.1-223.9 °C

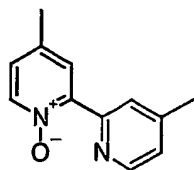
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38 (1H, m), 7.60-7.72 (3H, m), 7.92 (1H, m), 8.02 (1H, m), 8.51-8.73 (5H, m).

IR (KBr): 3520, 3063, 1666, 1574, 1537, 1431, 1313, 1284, 779 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 68.12; H, 3.49; N, 13.24

実測値 C, 67.90; H, 3.30; N, 13.10

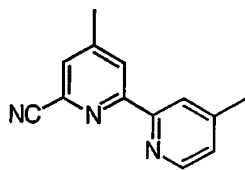
- 25 参考例 69 4,4'-ジメチル-2,2'-ビピリジル N-オキシド



- 4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジル (4.8 g, 26 mmol) と3-クロロ過安息香酸 (約77%含有, 8.7 g, 39 mmol) をクロロホルム (25 ml) に溶解し、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル-メタノール (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ジメチルエーテルを用いて結晶化して標記化合物 (3.7 g, 71 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (3H, s), 2.44 (3H, s), 7.06 (1H, dd, J=2.5, 6.7 Hz), 7.16 (1H, dd, J=0.7, 4.9 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.20 (1H, d, J=6.7 Hz), 8.56 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.72 (1H, s).

参考例 70 6-シアノ-4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジル



- 4, 4'-ジメチル-2, 2'-ビピリジル N-オキシド (3.7 g, 18 mmol) をニトロエタン (50 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (5.5 g, 55 mmol) と N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (2.9 g, 27 mmol) を加えて、室温で36時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (3.4 g, 87 %) を白色結晶として得た。

融点 132.1-132.4 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.46 (3H, s), 2.49 (3H, s), 7.18 (1H, dd, J=0.9, 4.9 Hz), 7.51 (1H, d, J=0.6 Hz), 8.28 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.47 (1H, d, J=0.6

Hz), 8.52 (1H, d, J=4.9 Hz).

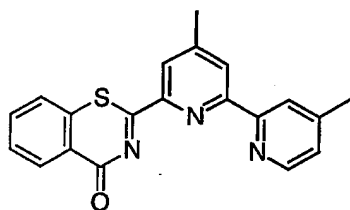
IR (KBr): 2918, 2231, 1597, 1554, 1377, 991, 871, 833 cm^{-1}

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3$ として 計算値 C, 74.62; H, 5.30; N, 20.08

実測値 C, 74.62; H, 5.20; N, 20.06

5

実施例 200 2-[6-(4,4'-ジメチル-2,2'-ビピリジル)]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



10 6-シアノ-4,4'-ジメチル-2,2'-ビピリジル (1.00 g, 4.8 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.25 g, 7.4 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて9時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (1.22 g, 74 %) を白色結晶として得た。

融点 234.9-235.2 $^{\circ}\text{C}$

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 2.54 (3H, s), 7.20 (1H, m), 7.61-7.70 (3H, m), 8.38 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.55-8.58 (2H, m).

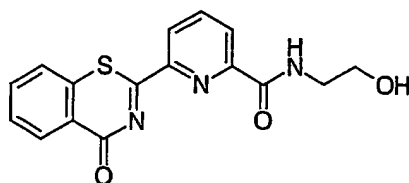
IR (KBr): 3051, 1660, 1593, 1572, 1537, 1439, 1298, 1284, 1095, 738 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 69.54; H, 4.38; N, 12.17

実測値 C, 69.44; H, 4.29; N, 12.17

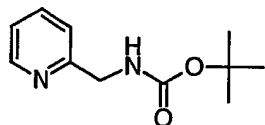
20

実施例 201 N-(2-ヒドロキシエチル)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキシアミド



- 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボン酸 (1.00 g, 3.5 mmol) をDMF (20 ml) に溶解し、これに2-アミノエタノール (0.51 g, 8.3 mmol)、WSC (1.34 g, 7.0 mmol)、HOBt (0.95 g, 7.0 mmol) を加えて、80℃
- 5 で6時間加熱撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.12 g, 10 %) を淡黄色結晶として得た。
- 10 融点 213.8-215.2 °C
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.51 (2H, dt, $J=5.7, 5.6$ Hz), 3.62 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 4.89 (1H, br s), 7.75 (1H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.25-8.39 (3H, m), 8.50 (1H, m), 8.55 (1H, t, $J=5.6$ Hz).
- IR (KBr): 3383, 3327, 2949, 2934, 1657, 1535, 1439, 1300, 1093, 748 cm^{-1} .
- 15 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 58.70; H, 4.00; N, 12.84
実測値 C, 58.48; H, 3.87; N, 12.64

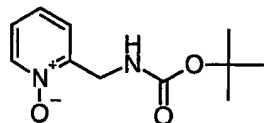
参考例 7 1 tert-ブチル 2-ピリジルメチルカルバメート



- 20 2-アミノメチルピリジン (6.0 g, 55 mmol) と二炭酸ジ-tert-ブチル (13.3 g, 61 mmol) をテトラヒドロフラン (150 ml) に溶解し、0℃で1時間さらに室温で3時間撹拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (11.4 g, 98 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.44 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 5.57 (1H, br s), 7.17 (1H, dd, $J=5.0, 7.3$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.65 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J=5.0$ Hz).

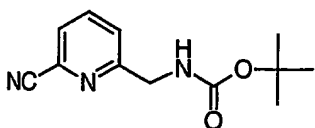
5 参考例 7 2 tert-ブチル 2-ピリジルメチルカルバメート N-オキシド



tert-ブチル 2-ピリジルメチルカルバメート (11.4 g, 54 mmol) と3-クロロ過安息香酸 (約77%含有, 5.9 g, 71 mmol) を酢酸エチル (150 ml) に溶解し、室温で15時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:5, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (11.1 g, 90 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 5.88 (1H, br s), 7.22-7.25 (2H, m), 7.40 (1H, m), 8.23 (1H, m).

15 参考例 7 3 tert-ブチル (6-シアノ-2-ピリジル) メチルカルバメート



tert-ブチル 2-ピリジルメチルカルバメート N-オキシド (3.0 g, 13.3 mmol) をニトロエタン (50 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (2.8 g, 28.6 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (1.7 g, 16.2 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (1.8 g, 58 %) を白色結晶として得た。

融点 85.9-86.5 $^{\circ}\text{C}$

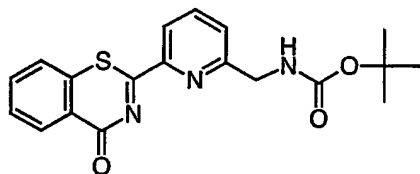
25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s) 4.47 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 5.48 (1H, br s),

7.51 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.81 (1H, dd, J=7.3, 7.8 Hz).

IR (KBr): 3350, 2978, 2237, 1712, 1693, 1514, 1452, 1367, 1282, 1250, 1171 cm^{-1} .

- 5 元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ として 計算値 C, 61.79; H, 6.48; N, 18.01
実測値 C, 61.79; H, 6.59; N, 18.01

実施例 202 tert-ブチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] メチルカルバメート



10

- tert-ブチル (6-シアノ-2-ピリジル) メチルカルバメート (1.6 g, 6.8 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.8 g, 10.9 mmol) をトルエン (6 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.0 ml, 21.5 mmol) を加えて20時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取りクロロホルムに溶解し、その溶液をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (20:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-クロロホルムより再結晶して標記化合物 (1.8 g, 72 %) を淡黄色結晶として得た。
- 15

融点 160.0-162.1 $^{\circ}\text{C}$

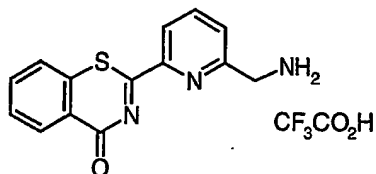
- ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 4.57 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.47 (1H, br s), 7.51 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.60-7.71 (3H, m), 7.87 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.54 (1H, m).
- 20

IR (KBr): 3350, 2976, 1711, 1658, 1572, 1537, 1439, 1290, 1250, 1170, 1097 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 61.77; H, 5.18; N, 11.37

- 25 実測値 C, 61.54; H, 5.00; N, 11.30

実施例 203 2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン
トリフルオロ酢酸塩



tert-ブチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] メチ
5 ルカルバメート (0.25 g, 0.67 mmol) をトリフルオロ酢酸 (4 ml) に溶解し、室
温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、メタノール-ジイソプロピルエーテルよ
り再結晶して標記化合物 (0.22 g, 85 %) を白色結晶として得た。

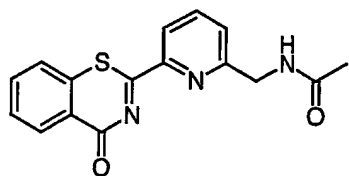
融点 184.5-186.5 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.39 (2H, s), 7.75 (1H, m), 7.83-7.88 (3H, m), 8.19
10 (1H, m), 8.34-8.40 (2H, m), 8.55 (3H, s).

IR (KBr): 3535, 2995, 1685, 1647, 1527, 1201, 1128, 796 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₂N₃O₃SF₃ · 0.25H₂Oとして 計算値 C, 49.55; H, 3.25; N, 10.83
実測値 C, 49.58; H, 3.26; N, 10.83

15 実施例 204 N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]
メチル]アセトアミド



2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
オロ酢酸塩 (350 mg, 0.91 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶解
20 し、これにアセチルクロリド (150 mg, 1.91 mmol) を加えて、60°Cで3時間攪拌
した。反応液に酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび水を加え、有機層を飽和
食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシ
リカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル

(1:10, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶して標記化合物 (81 mg, 28 %) を白色結晶として得た。

融点 199.2-200.4 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.17 (3H, s), 4.69 (2H, d, J=5.3 Hz), 6.73 (1H, br s),
 5 7.51 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.58-7.69 (3H, m), 7.85 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.54 (1H, dd, J=1.8, 7.4 Hz).

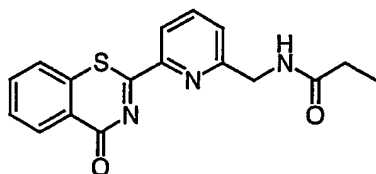
IR (KBr): 3285, 3080, 1651, 1572, 1537, 1294, 738 cm⁻¹

元素分析値 C₁₆H₁₃N₃O₂S として 計算値 C, 61.72; H, 4.21; N, 13.50

実測値 C, 61.59; H, 4.18; N, 13.26

10

実施例 205 N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチル]プロパンアミド



2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
 15 オロ酢酸塩 (500 mg, 1.3 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶解し、これにプロピオニルクロリド (370 mg, 4.0 mmol) を加えて、60°Cで16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いた
 20 カラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:20, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (224 mg, 53 %) を白色結晶として得た。

融点 199.0-199.8 °C

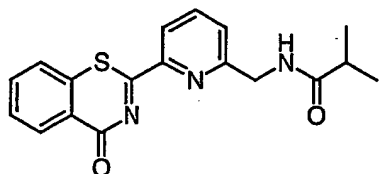
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.42 (2H, q, J=7.5 Hz) 4.70
 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.74 (1H, br s), 7.51 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.60-7.70
 25 (3H, m), 7.86 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.54 (1H, m).

IR (KBr): 3285, 3071, 1651, 1572, 1537, 1439, 1302, 1236, 734 cm⁻¹

元素分析値 $C_{17}H_{15}N_3O_2S$ として 計算値 C, 62.75; H, 4.65; N, 12.91

実測値 C, 62.74; H, 4.89; N, 12.86

実施例 206 2-メチル-N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-
5 ピリジル]メチル]プロパンアミド



2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
オロ酢酸塩 (450 mg, 1.1 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶解
し、これにイソブチリルクロリド (365 mg, 3.9 mmol) を加えて、60℃で16時間
10 攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いた
カラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:30, v/v) で溶出
される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-エタノールより再結晶して標記化合物
(231 mg, 58 %) を白色結晶として得た。

15 融点 188.6-189.2 °C

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.30 (6H, d, $J=6.9$ Hz), 2.58 (1H, sept, $J=6.9$ Hz) 4.70
(2H, d, $J=5.1$ Hz), 6.79 (1H, br s), 7.50 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.58-7.70
(3H, m), 7.87 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.55 (1H, m).

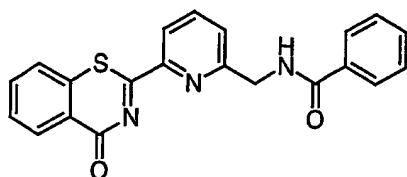
IR (KBr): 3433, 3273, 3071, 2966, 1649, 1589, 1572, 1537, 1440, 1302,

20 1240 cm^{-1}

元素分析値 $C_{18}H_{17}N_3O_2S \cdot 1.0H_2O$ として 計算値 C, 60.49; H, 5.36; N, 11.76

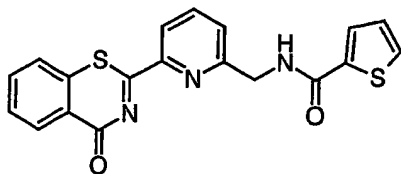
実測値 C, 60.74; H, 5.27; N, 11.72

実施例 207 N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]
25 メチル]ベンズアミド



- 2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
 オロ酢酸塩 (330 mg, 0.86 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶解
 し、これにベンゾイルクロリド (264 mg, 1.87 mmol) を加えて、60℃で14時間
 5 攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、
 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いた
 カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:3, v/v) で溶出さ
 れる画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化
 合物 (125 mg, 39 %) を白色結晶として得た。
- 10 融点 213.9-214.7 °C
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.90 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.51-7.67 (8H, m), 7.88 (1H,
 m), 8.00 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.54 (1H, m).
- IR (KBr): 3344, 1651, 1572, 1537, 1296, 754 cm⁻¹
- 元素分析値 C₂₁H₁₅N₃O₂Sとして 計算値 C, 67.54; H, 4.05; N, 11.25
- 15 実測値 C, 67.35; H, 4.13; N, 11.16

実施例 208 N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]
 メチル]-2-チオフェンカルボキシアミド



- 20 2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
 オロ酢酸塩 (350 mg, 0.91 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶解
 し、これに2-テノイルクロリド (400 mg, 2.72 mmol) を加えて、60℃で15時間
 攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:4, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (151 mg, 43 %) を白色結晶として得た。

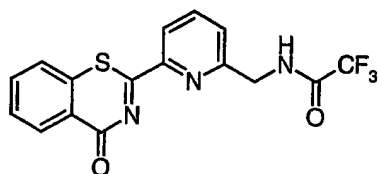
5 融点 208.5-209.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.86 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=3.7, 4.9$ Hz), 7.45 (1H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J=1.1, 3.7$ Hz), 7.88 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.53 (1H, m).

IR (KBr): 3325, 1643, 1572, 1531, 1298, 1267, 734 cm^{-1}

10 元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 60.14; H, 3.45; N, 11.07
実測値 C, 60.11; H, 3.41; N, 11.17

実施例 209 2,2,2-トリフルオロ-N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチル]アセトアミド



15

2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩 (350 mg, 0.91 mmol) をピリジン (10 ml) に溶解し、これにメタンスルホニルクロリド (576 mg, 5.04 mmol) を加えて、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (228 mg, 68 %) を淡黄色結晶として得た。

20

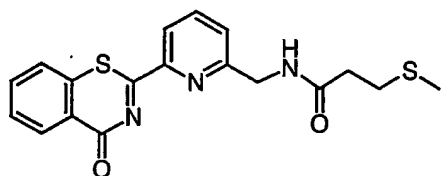
融点 226.4-227.4 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.80 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.59

25 (1H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 7.88-7.93 (2H, m), 8.42 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.54 (1H, dd, $J=1.8, 7.5$ Hz).

IR (KBr): 3269, 3105, 1711, 1655, 1570, 1533, 1439, 1298, 1174, 738 cm^{-1}
 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_3$ として 計算値 C, 52.60; H, 2.78; N, 11.50
 実測値 C, 52.74; H, 2.95; N, 11.55

- 5 実施例 210 3-(メチルチオ)-N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチル]プロパンアミド



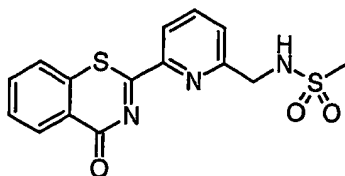
- 2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
 オロ酢酸塩 (0.80 g, 2.1 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶解し、
 10 これに3-メチルチオプロピオニルクロリド (0.86 g, 6.2 mmol) を加えて、60℃
 で15時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を飽和食塩水で
 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル
 を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:10,
 v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ジイソプロピルエーテル-テトラヒドロ
 15 フランより再結晶して標記化合物 (0.18 g, 24 %) を白色結晶として得た。

融点 191.6-192.8 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.92 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.72 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 6.95 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.61-7.70 (3H, m), 7.86 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, m).

- 20 IR (KBr): 3283, 3078, 1660, 1651, 1572, 1531, 1440, 1300, 1097, 734 cm^{-1}
 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 58.20; H, 4.61; N, 11.31
 実測値 C, 58.05; H, 4.48; N, 11.30

- 実施例 211 N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]
 25 メチル]メタンスルホンアミド



2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
 オロ酢酸塩 (450 mg, 1.1 mmol) とメタンスルホニルクロリド (205 mg, 1.7
 mmol) を酢酸エチル (10 ml)、水 (5 ml) と混合し、炭酸水素ナトリウム (250 mg,
 5 3.0 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。
 残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メ
 タノール (20:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒド
 ロフランより再結晶して標記化合物 (88 mg, 21 %) を白色結晶として得た。

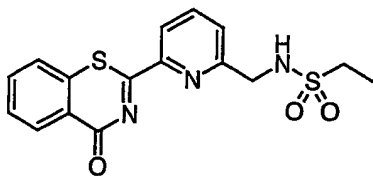
10 融点 188.1-189.5 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (3H, s), 4.60 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.64 (1H, m),
 7.56 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.60-7.71 (3H, m), 7.91 (1H, m), 8.46 (1H, d,
 J=7.7 Hz), 8.54 (1H, m).

IR (KBr): 3271, 1658, 1572, 1531, 1440, 1317, 1149, 1097, 748, 736 cm⁻¹

15 元素分析値 C₁₅H₁₃N₃O₃S₂として 計算値 C, 51.86; H, 3.77; N, 12.10
 実測値 C, 51.76; H, 3.69; N, 12.00

実施例 2 1 2 N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]
 メチル]エタンスルホンアミド



20

2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
 オロ酢酸塩 (500 mg, 1.3 mmol) とエタンスルホニルクロリド (270 mg, 2.1
 mmol) を酢酸エチル (10 ml)、水 (5 ml) と混合し、炭酸水素ナトリウム (270 mg,

3.2 mmol) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (101 mg, 21 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 170.0-171.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.11 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.58 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.52 (1H, t, J=5.7 Hz), 7.56 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.61-7.71 (3H, m), 7.91 (1H, m), 8.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.55 (1H, m).

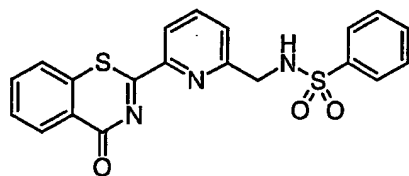
10 IR (KBr): 3269, 1658, 1572, 1531, 1440, 1319, 1143, 1097, 736 cm⁻¹

元素分析値 C₁₆H₁₅N₃O₃S₂として 計算値 C, 53.17; H, 4.18; N, 11.63

実測値 C, 53.19; H, 4.32; N, 11.71

実施例 2 1 3 N-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]

15 メチル]ベンゼンスルホンアミド



2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩 (400 mg, 1.0 mmol) とベンゼンスルホンクロリド (300 mg, 1.7 mmol) を酢酸エチル (10 ml)、水 (5 ml) と混合し、炭酸水素ナトリウム (225 mg,

20 2.6 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (162 mg, 38 %) を白色結晶として得た。

25 融点 206.7-207.5 °C

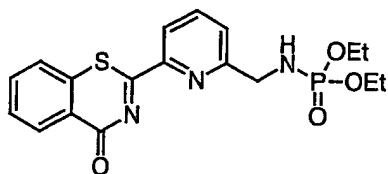
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.44 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.84 (1H, t, J=5.7 Hz), 7.38-

7.49 (4H, m), 7.65-7.70 (3H, m), 7.79 (1H, m), 7.86-7.90 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.55 (1H, m).

IR (KBr): 3254, 3063, 1658, 1651, 1572, 1537, 1444, 1327, 1304, 1161, 1095 cm^{-1}

- 5 元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 58.66; H, 3.69; N, 10.26
実測値 C, 58.70; H, 3.67; N, 10.13

実施例 2 1 4 ジエチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] メチルアミドホスフェート



10

- 2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
オロ酢酸塩 (400 mg, 1.0 mmol) とクロロリン酸ジエチル (360 mg, 2.1 mmol)
をアセトニトリル (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (430 mg, 3.1 mmol) を加え
て、室温で15時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカ
ラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (8:1, v/v) で溶出さ
れる画分を集めて濃縮し、ジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して
15 標記化合物 (225 mg, 53 %) を白色結晶として得た。

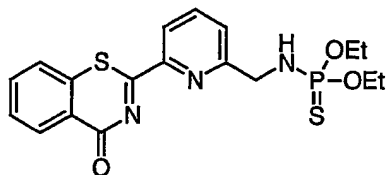
融点 135.2-135.8 $^{\circ}\text{C}$

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, m), 3.84 (1H, m), 4.13 (4H, m), 4.37 (2H, dd,
20 $J=6.3, 9.1$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.63-7.71 (3H, m), 7.89 (1H, m),
8.45 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.55 (1H, m).

IR (KBr): 3223, 2982, 1660, 1572, 1537, 1440, 1300, 1236, 1057, 1030, 966 cm^{-1}

- 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{SP}$ として 計算値 C, 53.33; H, 4.97; N, 10.36
25 実測値 C, 53.18; H, 4.87; N, 10.65

実施例 2 1 5 0,0-ジエチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] メチルアミドチオホスフェート



- 2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
 5 オロ酢酸塩 (400 mg, 1.0 mmol) とクロロチオリン酸ジエチル (410 mg, 2.2 mmol) をアセトニトリル (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (430 mg, 3.1 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標記化合物
 10 (362 mg, 82 %) を白色結晶として得た。

融点 132.3-133.3 °C

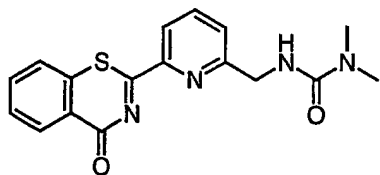
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, t, J=7.1 Hz), 4.03-4.18 (5H, m), 4.42 (2H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.56 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.61-7.71 (3H, m), 7.89 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.56 (1H, m).

- 15 IR (KBr): 3283, 2982, 1651, 1572, 1535, 1439, 1302, 1097, 1049, 1024, 956 cm⁻¹

元素分析値 C₁₈H₂₀N₃O₃S₂P として 計算値 C, 51.29; H, 4.78; N, 9.97

実測値 C, 51.32; H, 4.78; N, 10.00

- 20 実施例 2 1 6 N,N-ジメチル-N'-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチル]ウレア



2-[6-(アミノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル

- オロ酢酸塩 (0.40 g, 1.0 mmol) と炭酸カリウム (0.43 g, 3.1 mmol) をアセトニトリル (20 ml) に混合し、室温で20分間攪拌した。つづいて、反応混合物に N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.47 g, 4.3 mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。沈殿物をろ別した後、ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルを用いた
- 5 カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-エタノール (40:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、クロロホルム-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.24 g, 68 %) を白色結晶として得た。

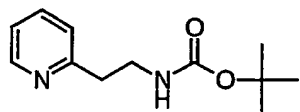
融点 175.2-176.3 °C

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.07 (6H, s), 4.69 (2H, s), 5.75 (1H, br s), 7.53-7.70 (4H, m), 7.88 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.56 (1H, m).
- 10

IR (KBr): 3350, 2828, 1643, 1572, 1529, 1440, 1298, 1234, 1097, 734 cm⁻¹

元素分析値 C₁₇H₁₆N₄O₂S · 0.5H₂Oとして 計算値 C, 58.44; H, 4.90; N, 16.03
実測値 C, 58.58; H, 4.63; N, 16.01

- 15 参考例 7 4 tert-ブチル 2-(2-ピリジル) エチルカルバメート

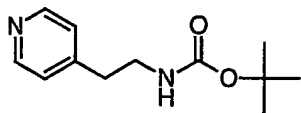


- 2-(2-アミノエチル) ピリジン (10.2 g, 83 mmol) と二炭酸ジ-tert-ブチル (20.0 g, 91 mmol) をテトラヒドロフラン (130 ml) に溶解し、0°Cで30分間さらに室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカ
- 20 ラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (18.5 g, 99 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 2.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.54 (2H, m), 5.15 (1H, br s), 7.12-7.17 (2H, m), 7.61 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J=0.6, 4.8 Hz).

25

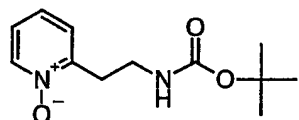
- 参考例 7 5 tert-ブチル 2-(4-ピリジル) エチルカルバメート



- 4-(2-アミノエチル)ピリジン (4.4 g, 36 mmol) と二炭酸ジ-tert-ブチル (8.8 g, 40 mmol) をテトラヒドロフラン (60 ml) に溶解し、0℃で30分間さらに室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (6.9 g, 81 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.80 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.40 (2H, m), 4.60 (1H, br s), 7.13 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 8.51 (2H, d, $J=6.0$ Hz).

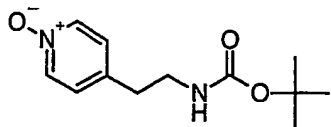
10 参考例 7 6 tert-ブチル 2-(2-ピリジル)エチルカルバメート N-オキシド



- tert-ブチル 2-(2-ピリジル)エチルカルバメート (18.5 g, 83 mmol) と3-クロロ過安息香酸 (約77%含有, 24.5 g, 109 mmol) を酢酸エチル (200 ml) に溶解し、室温で15時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:4, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (19.6 g, 99 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 3.16 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.53 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 7.18-7.26 (3H, m), 8.26 (1H, m).

20 参考例 7 7 tert-ブチル 2-(4-ピリジル)エチルカルバメート N-オキシド

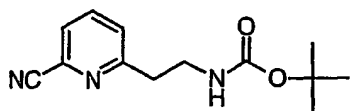


tert-ブチル 2-(4-ピリジル)エチルカルバメート (6.9 g, 31 mmol) と3-クロロ過安息香酸 (約77%含有, 9.1 g, 40 mmol) を酢酸エチル (100 ml) に溶解し、

室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (7.4 g, 99 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.82 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.38 (2H, m),
 5 4.90 (1H, br s), 7.12 (2H, d, J=6.9 Hz), 8.13 (2H, d, J=6.9 Hz).

参考例 7 8 tert-ブチル 2-(6-シアノ-2-ピリジル) エチルカルバメート



tert-ブチル 2-(2-ピリジル) エチルカルバメート N-オキシド (6.2 g, 26
 10 mmol) をニトロエタン (80 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド
 (7.8 g, 78 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (5.5 g, 51 mmol) を
 加えて、室温で48時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用い
 たカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出
 される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物
 15 (5.3 g, 83 %) を得た。

融点 79.1-80.3 °C

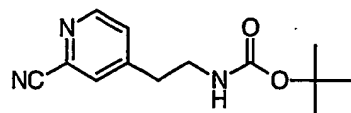
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s) 3.04 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.56 (2H, m),
 4.92 (1H, br s), 7.40 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.75
 (1H, dd, J=7.6, 7.8 Hz).

20 IR (KBr): 3350, 2976, 2932, 2235, 1697, 1589, 1514, 1452, 1365, 1275,
 1250 cm⁻¹

元素分析値 C₁₃H₁₇N₃O₂として 計算値 C, 63.14; H, 6.93; N, 16.99

実測値 C, 63.12; H, 6.90; N, 17.02

25 参考例 7 9 tert-ブチル 2-(2-シアノ-4-ピリジル) エチルカルバメート

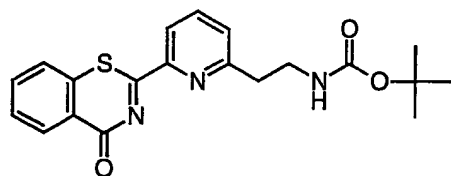


tert-ブチル 2-(4-ピリジル)エチルカルバメート N-オキシド (7.4 g, 31 mmol) をニトロエタン (100 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (9.2 g, 92 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (6.7 g, 62 mmol) を加えて、室温で10時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (6.6 g, 86 %) を得た。

融点 70.5-71.2 °C

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.88 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.41 (2H, m), 4.63 (1H, br s), 7.37 (1H, dd, $J=1.3, 4.9$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=4.9$ Hz).
- IR (KBr): 3337, 2976, 2934, 2237, 1697, 1599, 1518, 1365, 1275, 1250, 1169 cm^{-1} 元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ として 計算値 C, 63.14; H, 6.93; N, 16.99
- 15 実測値 C, 63.33; H, 6.98; N, 17.05

実施例 217 tert-ブチル 2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]エチルカルバメート



- 20 tert-ブチル 2-(6-シアノ-2-ピリジル)エチルカルバメート (2.0 g, 8.1 mmol) とチオサリチル酸メチル (2.0 g, 12 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (5.0 ml, 36 mmol) を加えて14時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-

テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (2.0 g, 64 %) を白色結晶として得た。

融点 170.2-170.8 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 3.12 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.69 (2H, m),

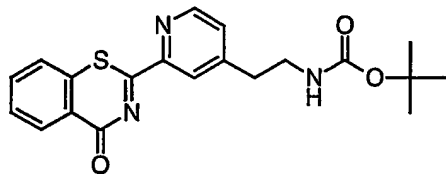
5 5.27 (1H, br s), 7.40 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.61-7.72 (3H, m), 7.83 (1H, m), 8.39 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.56 (1H, m).

IR (KBr): 3350, 2976, 2930, 1705, 1660, 1572, 1535, 1300, 1248, 1170, 736 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 62.64; H, 5.52; N, 10.96

10 実測値 C, 62.67; H, 5.45; N, 11.08

実施例 218 tert-ブチル 2-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]エチルカルバメート



15 tert-ブチル 2-(2-シアノ-4-ピリジル)エチルカルバメート (3.0 g, 12 mmol) とチオサリチル酸メチル (3.6 g, 21 mmol) をトルエン (12 ml) に溶解し、トリエチルアミン (6.0 ml, 43 mmol) を加えて8時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-エタノールより再結晶して標記化合物 (3.3 g, 71 %) を白色結晶として得た。

融点 159.8-161.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.46 (2H, m),

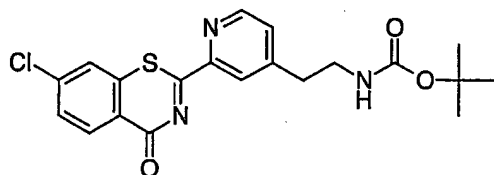
4.58 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.60-7.69 (3H, m), 8.41 (1H, s), 8.55 (1H, dd, $J=1.4, 8.0$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

25 IR (KBr): 3350, 2976, 2930, 1705, 1660, 1572, 1535, 1300, 1248, 1170, 736 cm^{-1} .

元素分析値 $C_{20}H_{21}N_3O_3S$ として 計算値 C, 62.64; H, 5.52; N, 10.96

実測値 C, 62.67; H, 5.62; N, 10.88

- 実施例 2 1 9 tert-ブチル 2-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-
5 2-イル)-4-ピリジル]エチルカルバメート



- tert-ブチル 2-(2-シアノ-4-ピリジル)エチルカルバメート (1.5 g, 6.0
mmol) と4-クロロチオサリチル酸 (2.3 g, 12.1 mmol) をピリジン (10 ml) に
溶解し、18時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いた
10 カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出さ
れる画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化
合物 (0.48 g, 19 %) を白色結晶として得た。

融点 168.2-169.2 °C

- 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42 (9H, s), 2.94 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.46 (2H, m),
15 4.60 (1H, br s), 7.42 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 8.38 (1H, s),
8.48 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

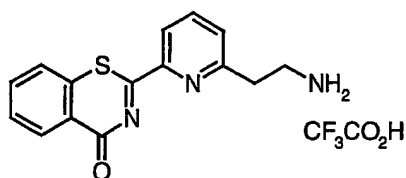
IR (KBr): 3377, 2980, 1685, 1655, 1585, 1560, 1531, 1381, 1284, 1165, 729

cm^{-1} 元素分析値 $C_{20}H_{20}N_3O_3SCl$ として 計算値 C, 57.48; H, 4.82; N, 10.05

実測値 C, 57.67; H, 4.88; N, 9.86

20

- 実施例 2 2 0 2-[6-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-
オン トリフルオロ酢酸塩



tert-ブチル 2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]エチルカルバメート (0.35 g, 0.91 mmol) をトリフルオロ酢酸 (4 ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶して標記化合物 (0.33 g, 91 %) を白色結晶として得た。

5 融点 206.2-207.1 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.22 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.37 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.70-7.77 (2H, m), 7.82-7.91 (2H, m), 7.99 (3H, br s), 8.08 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.9 Hz).

IR (KBr): 3130, 1676, 1662, 1574, 1541, 1483, 1203, 1184, 1120, 817, 798

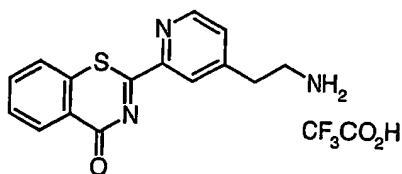
10 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₇H₁₄N₃O₃SF₃として 計算値 C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57

実測値 C, 51.41; H, 3.80; N, 10.62

実施例 221 2-[4-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-

15 オン トリフルオロ酢酸塩



tert-ブチル 2-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]エチルカルバメート (0.82 g, 2.1 mmol) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去した後、メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶して標記化合物 (0.75 g, 89 %) を白色結晶として得た。

20 融点 209.0-210.7 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.06 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.21 (2H, m), 7.68-7.77 (2H, m), 7.82-7.95 (5H, m), 8.31 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.76 (1H, d, J=4.6 Hz).

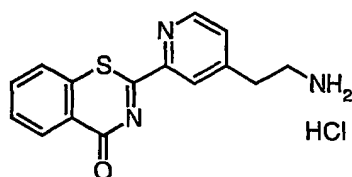
25 IR (KBr): 2990, 1678, 1635, 1521, 1203, 1174, 1145, 833 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₇H₁₄N₃O₃SF₃として 計算値 C, 51.38; H, 3.55; N, 10.57

実測値 C, 51.28; H, 3.48; N, 10.64

実施例 2 2 2 2-[4-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン 塩酸塩

5



- tert-ブチル 2-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]エチルカルバメート (0.40 g, 1.0 mmol) を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、これに4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (2 ml) を0℃において滴下して、同温度で1時間攪拌した。沈殿物をろ取り、ジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.04 g, 12 %) を白色結晶として得た。

融点 238 °C (分解)

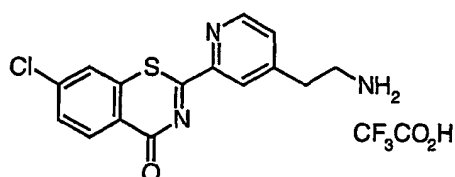
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.12 (2H, m), 3.17 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.85 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.10 (3H, br s), 8.30 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.76 (1H, d, J=4.9 Hz).

- 15 IR (KBr): 2889, 2739, 2640, 1633, 1518, 1304, 1099 cm⁻¹

元素分析値 C₁₅H₁₄N₃O₂Cl · 0.25H₂O 計算値 C, 55.55; H, 4.51; N, 12.96

実測値 C, 55.71; H, 4.43; N, 12.91

- 20 実施例 2 2 3 2-[4-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-7-クロロ-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩



tert-ブチル 2-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]エチルカルバメート (0.36 g, 0.86 mmol) をトリフルオロ酢酸 (10 ml)

に溶解し、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、メタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶して標記化合物 (0.33 g, 89 %) を白色結晶として得た。

融点 212 °C (分解)

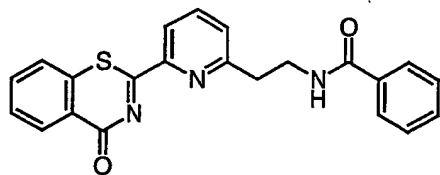
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.06 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.20 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.87 (3H, br s), 8.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.30 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.76 (1H, d, J=4.9 Hz).

IR (KBr): 3047, 1693, 1635, 1560, 1520, 1203, 1165, 1138 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₇H₁₃N₃O₃SF₃Cl として 計算値 C, 47.28; H, 3.03; N, 9.73

10 実測値 C, 47.27; H, 3.23; N, 9.79

実施例 2 2 4 N-[2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]エチル]ベンズアミド



15 2-[6-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩 (0.53 g, 1.3 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶解し、これにベンゾイルクロリド (0.38 g, 2.7 mmol) と炭酸カリウム (0.18 g, 1.3 mmol) を加えて、60°Cで4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:20, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-エタノールより再結晶して標記化合物 (0.13 g, 26 %) を白色結晶として得た。

融点 201.7-202.6 °C

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.27 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.04 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.37-7.47 (6H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.81-7.85 (3H, m), 8.40 (1H, d, J=7.4

Hz), 8.55 (1H, m).

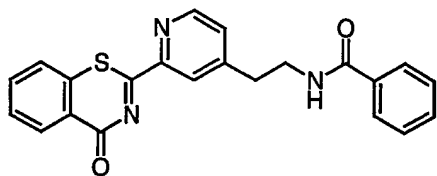
IR (KBr): 3325, 1643, 1572, 1529, 1439, 1302, 736 cm^{-1}

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 68.20; H, 4.42; N, 10.85

実測値 C, 68.40; H, 4.35; N, 10.78

5

実施例 2 2 5 N-[2-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]エチル]ベンズアミド



2-[4-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフ
 10 ルオロ酢酸塩 (0.50 g, 1.2 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶
 解し、これにベンゾイルクロリド (0.36 g, 2.6 mmol) と炭酸カリウム (0.17 g,
 1.2 mmol) を加えて、60℃で5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加
 え、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロ
 15 マトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:20, v/v) で溶出される画分
 を集めて濃縮し、ヘキサン-クロロホルムより再結晶して標記化合物 (0.17 g,
 36 %) を白色結晶として得た。

融点 216.8-219.3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.07 (2H, t, $J=6.9$ H), 3.80 (2H, m), 6.54 (1H, m),
 20 7.41-7.48 (4H, m), 7.62-7.77 (5H, m), 8.41 (1H, s), 8.52 (1H, m), (1H, d,
 $J=4.9$ H).

IR (KBr): 3287, 3061, 1657, 1643, 1572, 1531, 1304, 1282, 742 cm^{-1}

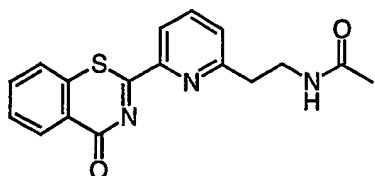
元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 68.20; H, 4.42; N, 10.85

実測値 C, 67.91; H, 4.33; N, 10.81

25

実施例 2 2 6 N-[2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジ

ル]エチル]アセトアミド



- 2-[6-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフ
 ルオロ酢酸塩 (0.58 g, 1.4 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (10 ml) に溶
 5 解し、これにアセチルクロリド (0.38 g, 4.8 mmol) と炭酸カリウム (0.20 g,
 1.4 mmol) を加えて、60℃で8時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加
 え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去
 した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノー
 ル-酢酸エチル (1:8, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ジイソプロピル
 10 エーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.15 g, 31 %) を淡黄色結晶と
 して得た。

融点 206.7-207.9 °C

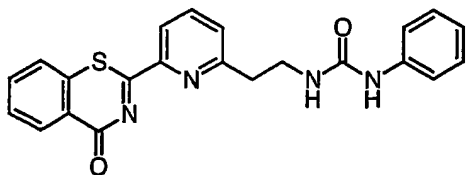
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.04 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.83 (2H, m),
 6.53 (1H, br s), 7.41 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.58-7.70 (3H, m), 7.83 (1H, m),
 15 8.37 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.55 (1H, dd, J=1.5, 7.7 Hz).

IR (KBr): 3325, 1643, 1572, 1529, 1439, 1302, 736 cm⁻¹

元素分析値 C₁₇H₁₅N₃O₂S として 計算値 C, 62.75; H, 4.65; N, 12.91

実測値 C, 62.63; H, 4.63; N, 12.94

- 20 実施例 227 N-[2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジ
 ル]エチル]-N'-フェニルウレア



2-[6-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフ

ルオロ酢酸塩 (0.40 g, 1.0 mmol) と炭酸カリウム (0.41 g, 3.0 mmol) をアセトニトリル (15 ml) に混合し、室温で20分間攪拌した。つづいて、反応混合物にフェニルイソシアネート (0.47 g, 4.0 mmol) を加えて、4時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取しクロロベンゼンと水に溶解した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をヘキサン-クロロベンゼンより再結晶して標記化合物 (0.07 g, 17 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 234.8-236.4 °C

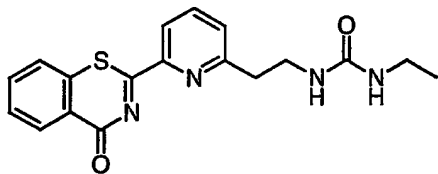
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.08 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.61 (2H, m), 6.21 (1H, m), 6.87 (1H, m), 7.19 (2H, m), 7.36 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.73 (1H, m), 7.81-7.88 (2H, m), 8.04 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.36 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.46 (1H, s).

IR (KBr): 3422, 3325, 2943, 1687, 1641, 1597, 1570, 1541, 1496, 1440, 1311 cm⁻¹

元素分析値 C₂₂H₁₈N₄O₂S · 0.5H₂Oとして 計算値 C, 64.22; H, 4.65; N, 13.62

15 実測値 C, 64.27; H, 4.40; N, 13.61

実施例 228 N-エチル-N'-[2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]エチル]ウレア



20 2-[6-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩 (0.45 g, 1.1 mmol) と炭酸カリウム (0.47 g, 3.4 mmol) をアセトニトリル (20 ml) に混合し、室温で20分間攪拌した。つづいて、反応混合物にエチルイソシアネート (0.36 g, 5.1 mmol) を加えて、3時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取しクロロホルムに溶解し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-エタノール (15:1, v/v) で溶出される画

25 分を集めて濃縮し、クロロホルム-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.25 g,

63 %)を白色結晶として得た。

融点 240.3-242.4 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.96 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.95-3.04 (4H, m), 3.49 (2H, m), 5.83 (1H, t, J=5.4 Hz), 5.88 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.75 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.95 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.02 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.36 (1H, dd, J=0.8, 7.8 Hz).

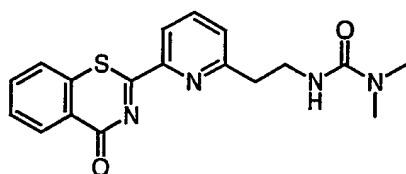
IR (KBr): 3319, 1660, 1622, 1572, 1539, 1302, 1095, 744 cm⁻¹

元素分析値 C₁₈H₁₈N₄O₂Sとして 計算値 C, 61.00; H, 5.12; N, 15.81

実測値 C, 60.85; H, 5.11; N, 15.81

10

実施例 2 2 9 N,N-ジメチル-N'-[2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]エチル]ウレア



2-[6-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフル
 15 ルオロ酢酸塩 (0.45 g, 1.1 mmol) と炭酸カリウム (0.46 g, 3.3 mmol) をアセ
 トニトリル (20 ml) に混合し、室温で20分間攪拌した。つづいて、反応混合物
 にN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.47 g, 4.3 mmol) を加えて、室温で3
 時間攪拌した。沈殿物をろ別した後、ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルを用い
 たカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-エタノール (20:1, v/v) で
 20 溶出される画分を集めて濃縮し、クロロホルム-ヘキサンより再結晶して標記化
 合物 (0.31 g, 77 %) を白色結晶として得た。

融点 190.2-191.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (6H, s), 3.16 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.81 (2H, m),
 5.17 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.59-7.71 (3H, m), 7.84 (1H, m),
 25 8.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.54 (1H, m).

IR (KBr): 3352, 2928, 1655, 1637, 1570, 1533, 1439, 1300, 1232, 1097, 736

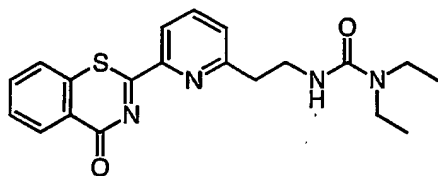
cm⁻¹

元素分析値 C₁₈H₁₈N₄O₂S · 0.25H₂Oとして 計算値 C, 60.23; H, 5.20; N, 15.61

実測値 C, 60.36; H, 5.15; N, 15.56

5

実施例 230 N,N-ジエチル-N'-[2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]エチル]ウレア



2-[6-(2-アミノエチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフ
 10 ルオロ酢酸塩 (0.40 g, 1.0 mmol) と炭酸カリウム (0.41 g, 3.0 mmol) をアセ
 トニトリル (20 ml) に混合し、室温で20分間攪拌した。つづいて、反応混合物
 にN,N-ジエチルカルバモイルクロリド (0.54 g, 4.0 mmol) を加えて、室温で4
 時間攪拌した。沈殿物をろ別した後、ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルを用い
 たカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-エタノール (30:1, v/v) で
 15 溶出される画分を集めて濃縮し、エタノール-ヘキサンより再結晶して標記化合
 物 (0.12 g, 31 %) を白色結晶として得た。

融点 174.9-175.6 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (6H, t, J=7.1 Hz), 3.15-3.26 (6H, m), 3.82 (2H,
 m), 5.06 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.58-7.70 (3H, m), 7.83 (1H,
 20 m), 8.38 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.56 (1H, m).

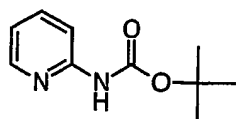
IR (KBr): 3358, 2972, 2930, 1658, 1643, 1572, 1531, 1439, 1282, 1097, 736
 cm⁻¹

元素分析値 C₂₀H₂₂N₄O₂Sとして 計算値 C, 62.80; H, 5.80; N, 14.65

実測値 C, 62.88; H, 5.73; N, 14.64

25

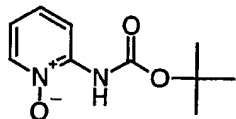
参考例 80 tert-ブチル 2-ピリジルカルバメート



- 2-アミノピリジン (6.0 g, 63.7 mmol) と二炭酸ジ-tert-ブチル (14.4 g, 65.9 mmol) をテトラヒドロフラン (150 ml) に溶解し、12時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ別し、ろ液を濃縮後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (15:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し標記化合物 (7.5 g, 60 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 6.94 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 8.70 (1H, br s).

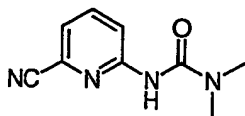
10 参考例 8 1 tert-ブチル 2-ピリジルカルバメート N-オキシド



- tert-ブチル2-ピリジルカルバメート (7.4 g, 38 mmol) と3-クロロ過安息香酸 (約77%含有, 11.2 g, 50 mmol) を酢酸エチル (100 ml) に溶解し、室温で20時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:20, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (7.6 g, 95 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 6.91 (1H, m), 7.29 (1H, m), 8.15 (1H, dd, $J=1.6, 8.5$ Hz), 8.20 (1H, m), 9.30 (1H, br s).

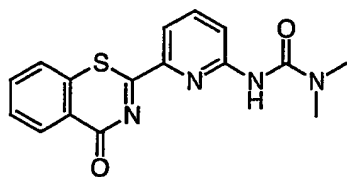
20 参考例 8 2 N'-(6-シアノ-2-ピリジル)-N,N-ジメチルウレア



tert-ブチル 2-ピリジルカルバメート N-オキシド (7.6 g, 36 mmol) をニトロエタン (100 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (14.5 g, 146

- mmol) と N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (15.8 g, 147 mmol) を加えて、室温で3日間さらに50℃で24時間加熱撹拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、残留物をヘキサンで結晶化して tert-ブチル 6-シアノ-2-ピリジル [(ジメチルアミノ) カルボニル] カルバメート (3.3 g) を得た。更に、本品 (3.3 g) をトリフルオロ酢酸 (20 ml) に溶解し、0℃で3時間撹拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (1.0 g, 15 %) を得た。
- 10 融点 124.6-124.8 °C
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.06 (6H, s), 7.31 (1H, br s), 7.32 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.74 (1H, dd, J=7.4, 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6 Hz).
- IR (KBr): 3408, 2941, 2235, 1666, 1574, 1529, 1452, 1400, 1307, 1174, 983 cm⁻¹.
- 15 元素分析値 C₉H₁₀N₄O として 計算値 C, 56.83; H, 5.30; N, 29.46
実測値 C, 56.82; H, 5.37; N, 29.60

実施例 2 3 1 N,N-ジメチル-N'-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]ウレア



20

- N'-[6-(シアノ-2-ピリジル)-N,N-ジメチルウレア (0.72 g, 3.8 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.89 g, 5.2 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて8時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取し、ジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.62 g, 50 %) を白色結晶として得た。
- 25

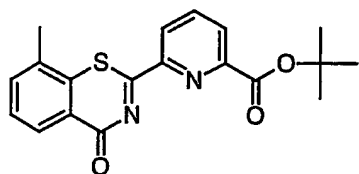
融点 230.1-230.3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.13 (6H, s), 7.28 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 7.81 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.52 (1H, m).

IR (KBr): 3485, 1651, 1579, 1529, 1456, 1404, 1300, 989, 808, 738 cm^{-1} .

- 5 元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 58.88; H, 4.32; N, 17.17
実測値 C, 58.74; H, 4.08; N, 17.06

実施例 2 3 2 tert-ブチル 6-(8-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキシレート



10

tert-ブチル 6-シアノ-2-ピリジンカルボキシレート (3.2 g, 15 mmol) と3-メチルチオサリチル酸 (4.7 g, 28 mmol) をピリジン (40 ml) に溶解し、16時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-テトラヒドロフラン (2:1, v/v) で溶出される
15 画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (3.1 g, 56 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 204.3-204.7 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (9H, s), 2.60 (3H, s), 7.53-7.55 (2H, m), 8.03 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=0.9, 7.8$ Hz), 8.44 (1H, m),
20 8.69 (1H, dd, $J=0.9, 7.8$ Hz).

IR (KBr): 2974, 2932, 1712, 1658, 1579, 1541, 1327, 1311, 1182, 1153, 771 cm^{-1} .

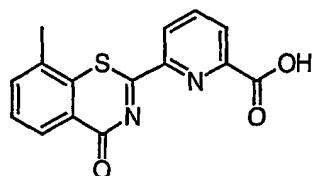
元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 64.39; H, 5.12; N, 7.90

実測値 C, 64.29; H, 4.87; N, 7.78

25

実施例 2 3 3 6-(8-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリ

ジンカルボン酸



- tert-ブチル 6-(8-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキシレート (0.50 g, 1.4 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解し、0℃で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をジエチルエーテルで結晶化して標記化合物 (0.39 g, 94 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 260.5-260.8 °C

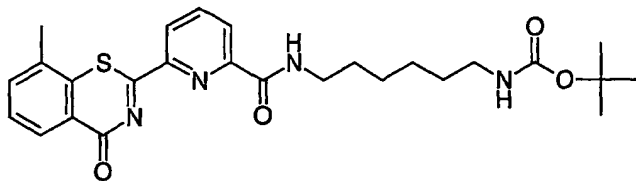
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.55 (3H, s), 7.62 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.21-8.34 (3H, m), 8.54 (1H, m), 13.70 (1H, br s).

- 10 IR (KBr): 3067, 1697, 1672, 1543, 1471, 1307, 1099, 773 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₅H₁₀N₂O₃S として 計算値 C, 60.39; H, 3.38; N, 9.39

実測値 C, 60.10; H, 3.32; N, 9.27

- 実施例 234 tert-ブチル 6-[[[6-(8-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]カルボニル]アミノ]ヘキシルカルバメート



- 6-(8-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボン酸 (1.5 g, 5.0 mmol) を DMF (15 ml) に溶解し、これに N-(tert-ブトキシカルボニル)-1,6-ジアミノヘキサン (2.1 g, 10.0 mmol)、WSC (3.0 g, 15.5 mmol)、HOBt (2.0 g, 14.9 mmol) を加えて、80℃で10時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃

縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (1.1 g, 45 %) を白色結晶として得た。

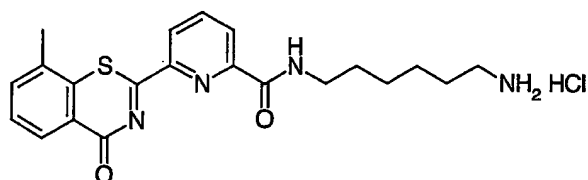
融点 170.7-171.5 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.43 (9H, s), 1.43-1.55 (6H, m), 1.74 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.13 (2H, m), 3.57 (2H, m), 4.52 (1H, br s), 7.55 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.41-8.45 (2H, m), 8.66 (1H, dd, J=0.9, 7.8 Hz).

IR (KBr): 3350, 2932, 2858, 1680, 1666, 1537, 1448, 1307, 1271, 1250, 1172 cm⁻¹.

10 元素分析値 C₂₆H₃₂N₄O₄Sとして 計算値 C, 62.88; H, 6.49; N, 11.28
実測値 C, 62.78; H, 6.51; N, 11.09

実施例 235 N-(6-アミノヘキシル)-6-(8-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボキシアミド 塩酸塩



15

tert-ブチル 6-[[[6-(8-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]カルボニル]アミノ]ヘキシルカルバメート (0.30 g, 0.60 mmol) をジオキサン (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素のジオキサン溶液 (1.0 ml, 4.0 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。沈殿物をろ取し、ジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.05 g, 20 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 240 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (4H, m), 1.57-1.64 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.43 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.96 (3H, br s), 8.22-8.31 (3H, m), 8.49 (1H, m), 8.60 (1H, m).

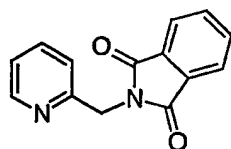
25

IR (KBr): 3337, 2858, 1651, 1529, 1317, 758 cm⁻¹.

251

元素分析値 $C_{21}H_{25}N_4O_2SCl \cdot 0.25H_2O$ として 計算値 C, 57.66; H, 5.88; N, 12.81
 実測値 C, 57.61; H, 5.58; N, 12.75

参考例 8 3 2-(2-ピリジルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン



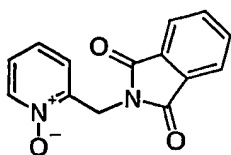
5

2-アミノメチルピリジン (4.0 g, 37 mmol) と無水フタル酸 (5.5 g, 37 mmol) をトルエン (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.7 g, 36 mmol) を加えて3時間加熱還流した。溶媒を留去した後、ヘキサン-エタノールより再結晶して標記化合物 (7.6 g, 86 %)を得た。

10 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 5.01 (2H, s), 7.16 (1H, dd, $J=4.9, 7.4$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.63 (1H, m), 7.72 (2H, m), 7.88 (2H, m), 8.52 (1H, d, $J=4.6$ Hz).

参考例 8 4 2-(2-ピリジルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン N-オキシド

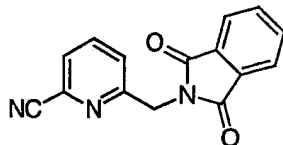
15



2-(2-ピリジルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (7.5 g, 32 mmol) と3-クロロ過安息香酸 (77%含有, 14.3 g, 64 mmol) をクロロホルム (250 ml) に溶解し、室温で20時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルで洗
 20 淨し、標記化合物 (8.0 g, 99 %)を白色結晶として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 5.16 (2H, s), 7.15 (1H, m), 7.24-7.26 (2H, m), 7.77 (2H, m), 7.90 (2H, m), 8.33 (1H, m).

参考例 8 5 6-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-2-ピリジンカルボニトリル



- 2-(2-ピリジルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン N-オキシド (8.0 g, 31 mmol) をニトロエタン (80 ml) とクロロホルム (150 ml) の混合溶媒に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (9.3 g, 94 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (6.8 g, 63 mmol) を加えて、室温で4時間さらに60℃で24時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (1.8 g, 22 %) を白色結晶として得た。

融点 204.7-204.9 °C

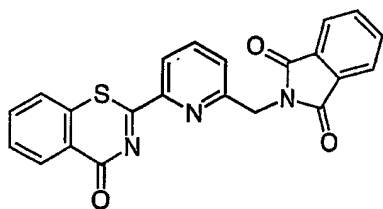
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.05 (2H, s) 7.50 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.74-7.82 (3H, m), 7.87-7.93 (2H, m).

- 15 IR (KBr) : 3080, 2245, 1776, 1713, 1421, 1396, 1323, 1111, 950 cm⁻¹

元素分析値 C₁₅H₉N₃O₂として 計算値 C, 68.44; H, 3.45; N, 15.96

実測値 C, 68.43; H, 3.40; N, 15.88

- 実施例 2 3 6 2-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン



6-[(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル]-2-ピリ

ジンカルボニトリル (1.25 g, 4.7 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.59 g, 9.4 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (5.0 ml, 35.8 mmol) を加えて15時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取り、ヘキサン-クロロホルムより再結晶して標記化合物 (1.48 g, 78 %) を白色結晶として得た。

5 融点 280.4-281.1 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.16 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J=1.3, 7.2 Hz), 7.52-7.63 (3H, m), 7.81-7.84 (2H, m), 7.88 (1H, m), 7.94-7.99 (2H, m), 8.39 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.48 (1H, dd, J=1.5, 6.8 Hz).

IR (KBr): 3026, 1766, 1709, 1658, 1572, 1531, 1425, 1394, 1296, 949, 723

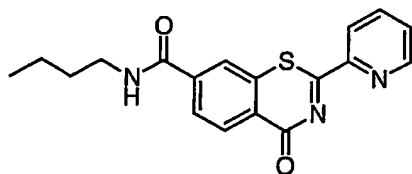
10 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₂H₁₃N₃O₃Sとして 計算値 C, 66.15; H, 3.28; N, 10.52

実測値 C, 66.17; H, 3.20; N, 10.51

実施例 237 N-ブチル-4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-7-

15 カルボキシアミド



4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-7-カルボン酸 (800 mg,

2.8 mmol) とテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に、N,N'-カルボニルジイミ

ダゾール (570 mg, 3.5 mmol) を加えて、60°Cで2時間攪拌した。つづいて、反

20 応混合物にブチルアミン (410 mg, 5.6 mmol) を加えて、60°Cで30分間攪拌した。

溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付

し、ヘキサン-酢酸エチル (1:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキ

サン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (478 mg, 50 %) を白色結晶

として得た。

25 融点 193.5-194.2 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.46 (2H, m), 1.64 (2H, m),

254

3.50 (2H, m), 6.47 (1H, br s), 7.55 (1H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=3.9$ Hz).

IR (KBr): 3358, 2961, 2932, 2872, 1658, 1643, 1556, 1518, 1467, 1307,

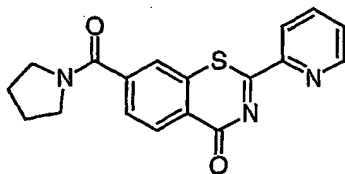
5 1284 cm^{-1}

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 63.70; H, 5.05; N, 12.38

実測値 C, 63.69; H, 4.97; N, 12.50

実施例 238 2-(2-ピリジル)-7-(1-ピロリジニルカルボニル)-4H-1,3-ベンゾ

10 チアジン-4-オン



4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-7-カルボン酸 (600 mg, 2.1 mmol) とテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (445 mg, 2.7 mmol) を加えて、60℃で2時間攪拌した。つづいて、反

15 応混合物にピロリジン (300 mg, 4.2 mmol) を加えて、60℃で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (83 mg, 11 %) を白色結晶として得た。

融点 173.6-174.2 °C

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94 (2H, m), 1.99 (2H, m), 3.43 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.69 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 7.56 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 7.92 (1H, m), 8.53-8.58 (2H, m), 8.75 (1H, d, $J=4.5$ Hz).

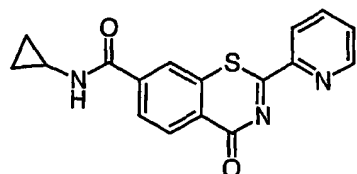
IR (KBr): 2972, 2876, 1660, 1626, 1560, 1529, 1433, 1302, 1278, 1236, 794

25 cm^{-1}

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 62.41; H, 4.66; N, 12.13

実測値 C, 63.69; H, 4.97; N, 12.14

実施例 239 N-シクロプロピル-4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-7-カルボキシアミド



5

4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-7-カルボン酸 (700 mg, 2.4 mmol) とテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (520 mg, 3.2 mmol) を加えて、60℃で2時間攪拌した。つづいて、反応混合物にシクロプロピルアミン (700 mg, 12.2 mmol) を加えて、60℃で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出される画分を集めて濃縮し、ジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (45 mg, 5 %) を淡黄色結晶として得た。融点 272.1-274.1 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆+CDCl₃) δ: 0.71 (2H, m), 0.83 (2H, m), 2.96 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.95 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 8.20 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.48-8.53 (2H, m), 8.76 (1H, d, J=4.2 Hz), 8.28 (1H, br s).

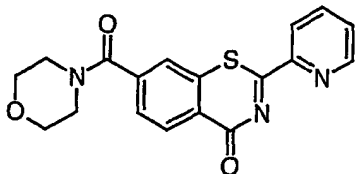
IR (KBr): 3354, 3331, 3072, 1655, 1635, 1560, 1520, 1471, 1298, 1286, 1109 cm⁻¹

元素分析値 C₁₇H₁₃N₃O₂Sとして 計算値 C, 63.14; H, 4.05; N, 12.99

20 実測値 C, 62.93; H, 3.99; N, 13.00

実施例 240 7-(4-モルホリノカルボニル)-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

256



4-オキソ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-7-カルボン酸 (750 mg, 2.6 mmol) とテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (710 mg, 4.4 mmol) を加えて、60℃で2時間攪拌した。つづいて、反応混合物にモルホリン (700 mg, 8.0 mmol) を加えて、60℃で1時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:20, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (436 mg, 47 %) を白色結晶として得た。

10 融点 217.6-218.8 °C

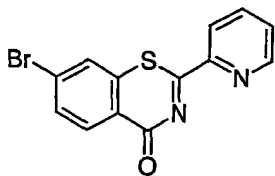
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.45 (2H, m), 3.68-3.81 (6H, m), 7.55-7.67 (3H, m), 7.93 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.75 (1H, s).

IR (KBr): 3528, 2972, 2912, 2858, 1660, 1639, 1560, 1529, 1435, 1280,

15 1113 cm⁻¹

元素分析値 C₁₈H₁₅N₃O₃S · 0.25H₂Oとして 計算値 C, 60.41; H, 4.37; N, 11.74
実測値 C, 60.42; H, 4.10; N, 11.79

実施例 2 4 1 7-ブロモ-2-(2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



20

2-シアノピリジン (0.29 g, 2.8 mmol) と4-ブロモチオサリチル酸 (0.8 g, 3.4 mmol) をピリジン (6 ml) に溶解し、8時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-

酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-クロロホルムより再結晶して標記化合物 (0.33 g, 36 %) を白色結晶として得た。

融点 230.7-232.2 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.57 (1H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.93 (1H, m), 8.39

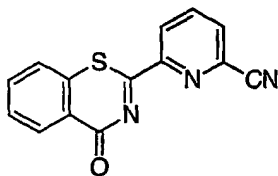
5 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.75 (1H, d, $J=4.4$ Hz).

IR (KBr): 1660, 1579, 1564, 1531, 1377, 1280, 736 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_2\text{OSBr}$ として 計算値 C, 48.92; H, 2.21; N, 8.78

実測値 C, 48.92; H, 2.22; N, 8.53

- 10 実施例 2 4 2 6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジンカルボニトリル



2,6-ピリジンジカルボニトリル (1.00 g, 7.7 mmol) とチオサリチル酸メチル

(1.54 g, 9.1 mmol) をトルエン (6 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.0 ml,

- 15 21.5 mmol) を加えて1時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取り、ヘキサン-クロロベンゼンより再結晶して標記化合物 (1.07 g, 52 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 263.7-264.2 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.74 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J=7.9$ Hz),

20 8.32-8.37 (3H, m), 8.60 (1H, m).

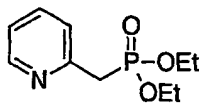
IR (KBr): 3078, 2241, 1666, 1572, 1537, 1439, 1302, 1097, 995, 815, 742 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ として 計算値 C, 63.38; H, 2.66; N, 15.84

実測値 C, 63.51; H, 2.96; N, 15.69

25

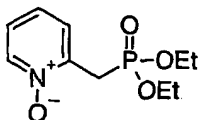
参考例 8 6 ジエチル 2-ピリジルメチルホスホネート



- リチウムジイソプロピルアミド (69 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (145 ml) を調製し、これに -78°C で2-ピコリン (5.0 g, 53 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を滴下後、混合物を同温度で10分間攪拌した。つづいて、クロロリン酸ジエチル (13.8 g, 80 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を -78°C において滴下して、さらに混合物を同温度で30分間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (8:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (3.6 g, 29 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 3.38 (1H, s), 3.45 (1H, s), 4.09 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 7.16 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J=4.6$ Hz).

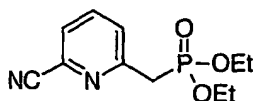
15 参考例 87 ジエチル 2-ピリジルメチルホスホネート N-オキシド



- ジエチル 2-ピリジルメチルホスホネート (3.1 g, 13 mmol) と3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 4.0 g, 18 mmol) を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (2.9 g, 88 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 3.66 (1H, s), 3.73 (1H, s), 4.16 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 7.16-7.27 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

参考例 88 ジエチル (6-シアノ-2-ピリジル) メチルホスホネート

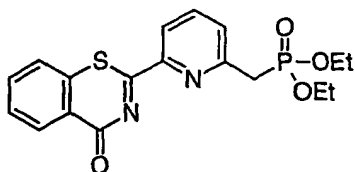


ジエチル 2-ピリジルメチルホスホネート N-オキシド (2.9 g, 12 mmol) をニトロエタン (30 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (2.6 g, 26
5 mmol) と N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (2.7 g, 25 mmol) を加えて、室温で30時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (20:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮して標記化合物 (1.5 g, 49 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.41 (1H, s), 3.49 (1H, s),
10 4.11 (4H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.79 (1H, m).

IR (KBr): 2984, 2237, 1587, 1450, 1249, 1053, 1026, 968 cm⁻¹.

実施例 243 ジエチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] メチルホスホネート



15

ジエチル (6-シアノ-2-ピリジル) メチルホスホネート (1.4 g, 5.8 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.9 g, 11.6 mmol) をトルエン (8 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4.0 ml, 28.6 mmol) を加えて13時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エ
20 チル-メタノール (10:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ジイソプロピルエーテル-エタノールより再結晶して標記化合物 (510 mg, 22 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 115.5-116.5 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.50 (1H, s), 3.58 (1H, s),

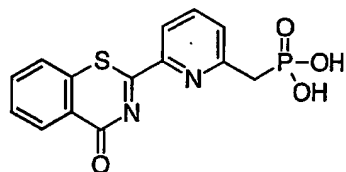
4. 12 (4H, m), 7. 60-7. 72 (4H, m), 7. 86 (1H, m), 8. 43 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 55 (1H, m).

IR (KBr): 2982, 1662, 1572, 1537, 1302, 1275, 1250, 1051, 1028, 966 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{SP}$ として 計算値 C, 55. 38; H, 4. 91; N, 7. 18

5 実測値 C, 55. 34; H, 4. 89; N, 7. 21

実施例 2 4 4 [6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] メチルホスホン酸



10 ジエチル [6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] メチルホスホネート (0. 20 g, 0. 51 mmol) とヨードトリメチルシラン (0. 31 g, 1. 58 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えた後、溶媒を留去し、残留物をジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0. 05 g, 30 %) を淡黄色結晶として得た。

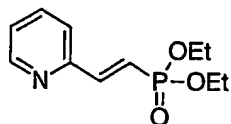
15 融点 254. 0 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3. 31 (1H, s), 3. 38 (1H, s), 7. 69-7. 75 (2H, m), 7. 84 (1H, m), 7. 95 (1H, d, J=7. 9 Hz), 8. 03 (1H, m), 8. 21 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 36 (1H, dd, J=1. 1, 7. 9 Hz), 10. 90 (2H, br s).

IR (KBr): 2905, 1589, 1570, 1529, 1440, 1317, 1012, 929 cm^{-1} .

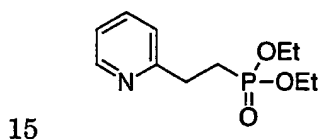
20 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS} \cdot 0. 25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 49. 63; H, 3. 42; N, 8. 27
実測値 C, 49. 80; H, 3. 36; N, 8. 26

参考例 8 9 ジエチル (E)-2-(2-ピリジル) エテニルホスホネート



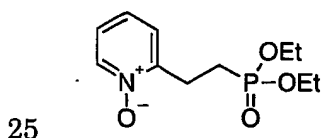
- 水素化ナトリウム (60%油性, 750 mg, 18 mmol) とテトラヒドロフラン (15 ml) の混合物に、テトラエチルメチレンジホスホネート (3.7 g, 13 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を 0℃ において滴下して、混合物を同温度で 20 分間攪拌した。つづいて、2-ピリジンカルバルデヒド (1.3 g, 12 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を 0℃ において滴下して、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (20:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (2.7 g, 94 %) を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 4.13 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=17.1, 19.3$ Hz), 7.27 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=17.1, 21.7$ Hz), 7.72 (1H, m), 8.64 (1H, d, $J=4.0$ Hz).

参考例 90 ジエチル 2-(2-ピリジル) エチルホスホネート



- ジエチル (E)-2-(2-ピリジル) エチルホスホネート (2.7 g, 11.2 mmol) をエタノール (80 ml) に溶解し、これに 10 %パラジウム炭素 (300 mg) を加えて、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。パラジウム炭素をろ別した後、ろ液を濃縮して標記化合物 (2.7 g, 100 %) を得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.24 (2H, m), 3.08 (2H, m), 4.09 (4H, m), 7.13 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.60 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J=4.5$ Hz).

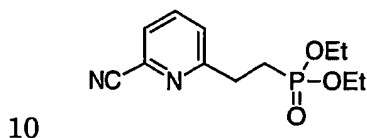
参考例 91 ジエチル 2-(2-ピリジル) エチルホスホネート N-オキシド



ジエチル 2-(2-ピリジル) エチルホスホネート (2.7 g, 11 mmol) と3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 3.2 g, 14 mmol) を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (1:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (2.8 g, 99 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.23-2.34 (2H, m), 3.13-3.23 (2H, m), 4.08 (4H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.32 (1H, m), 8.24 (1H, m).

参考例 9 2 ジエチル 2-(6-シアノ-2-ピリジル) エチルホスホネート

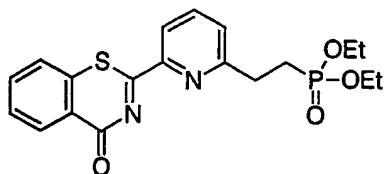


ジエチル 2-(2-ピリジル) エチルホスホネート N-オキシド (2.8 g, 11 mmol) をニトロエタン (30 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (2.2 g, 22 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (2.4 g, 22 mmol) を加えて、室温で28時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (15:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮して標記化合物 (1.7 g, 59 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26 (2H, m), 3.14 (2H, m), 4.10 (4H, m), 7.43 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=7.2, 7.8$ Hz).

20 IR (KBr): 3447, 2984, 2237, 1589, 1452, 1232, 1055, 1030, 970, 808 cm^{-1} .

実施例 2 4 5 ジエチル 2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] エチルホスホネート



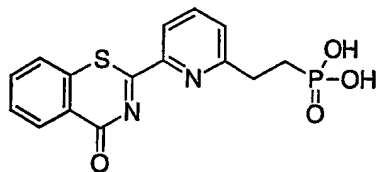
- ジエチル 2-(6-シアノ-2-ピリジル) エチルホスホネート (0.80 g, 2.9 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.00 g, 5.9 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて5時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶をろ取し、ジイソプロピルエーテル-エタノールから再結晶して標記
- 5 化合物 (0.61 g, 50 %) を白色結晶として得た。

融点 148.8-149.8 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.43 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.15 (4H, m), 7.43 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.61-7.71 (3H, m), 7.82 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.55 (1H, m).

- 10 IR (KBr): 2978, 1655, 1574, 1537, 1305, 1286, 1242, 1049, 1026, 966 cm⁻¹.
 元素分析値 C₁₉H₂₁N₂O₄SPとして 計算値 C, 56.43; H, 5.23; N, 6.93
 実測値 C, 56.40; H, 5.01; N, 6.88

- 実施例 2 4 6 2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] エチル ホスホン酸
- 15

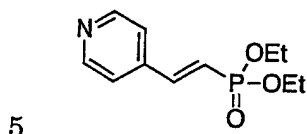


- ジエチル 2-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] エチルホスホネート (0.42 g, 1.0 mmol) とヨードトリメチルシラン (0.65 g, 3.2 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0°Cで1時間攪拌した。反応混合物
- 20 にメタノールを加えた後、溶媒を留去し、残留物をジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.21 g, 60 %) を淡黄色結晶として得た。
- 融点 235.3-237.2 °C
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.02-2.14 (2H, m), 3.04-3.13 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.82 (1H, m), 7.95-8.03 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.8 Hz).
- 25

IR (KBr): 2808, 2305, 1631, 1570, 1525, 1163, 1014, 933 cm⁻¹.

元素分析値 $C_{15}H_{13}N_2O_4PS \cdot 1.0H_2O$ として 計算値 C, 49.18; H, 4.13; N, 7.65
 実測値 C, 49.42; H, 4.33; N, 7.48

参考例 9 3 ジエチル (E)-2-(4-ピリジル) エテニルホスホネート

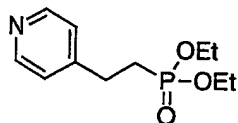


水素化ナトリウム (60 %油性, 2.6 g, 65 mmol) とテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物に、テトラエチルメチレンジホスホネート (13.3 g, 46 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を0℃において滴下して、混合物を同温度で30分間攪拌した。つづいて、4-ピリジンカルバルデヒド (4.6 g, 43 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を0℃において滴下して、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記化合物 (10.3 g, 100 %) を得た。
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.37 (6H, m), 4.17 (4H, m), 6.51 (1H, dd, $J=17.4, 17.4$ Hz), 7.40 (2H, m), 7.44 (1H, dd, $J=17.4, 22.0$ Hz), 8.66 (2H, m).

10

15

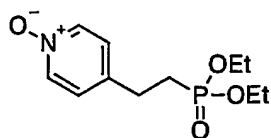
参考例 9 4 ジエチル 2-(4-ピリジル) エチルホスホネート



ジエチル (E)-2-(4-ピリジル) エテニルホスホネート (10.3 g, 42 mmol) をエタノール (250 ml) に溶解し、これに10%パラジウム炭素 (1.0 g) を加えて、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。パラジウム炭素をろ別した後、ろ液を濃縮して標記化合物 (10.3 g, 100 %) を得た。
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.32 (6H, m), 2.05 (2H, m), 2.93 (2H, m), 4.09 (4H, m), 7.19 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 8.53 (2H, d, $J=5.8$ Hz).

20

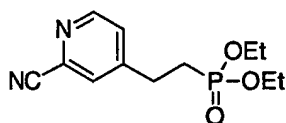
25 参考例 9 5 ジエチル 2-(4-ピリジル) エチルホスホネート N-オキシド



ジエチル 2-(4-ピリジル)エチルホスホネート (10.3 g, 42 mmol) と3-クロロ
過安息香酸 (約 77 %含有, 12.3 g, 54 mmol) を酢酸エチル (200 ml) に溶解し、
室温で5時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラム
5 クロマトグラフィーに付し、エタノール-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出される
画分を集めて濃縮し、標記化合物 (9.9 g, 90 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.03 (2H, m), 2.94 (2H, m),
4.09 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 8.17 (2H, d, $J=5.7$ Hz).

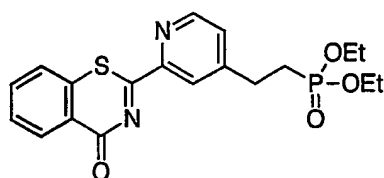
10 参考例 9 6 ジエチル 2-(2-シアノ-4-ピリジル)エチルホスホネート



ジエチル 2-(4-ピリジル)エチルホスホネート N-オキシド (9.9 g, 38 mmol)
をニトロエタン (200 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (7.5 g,
75 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (6.1 g, 56 mmol) を加えて、
15 室温で12時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラム
クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (15:1, v/v) で溶出される
画分を集めて濃縮して標記化合物 (7.3 g, 71 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.06 (2H, m), 2.98 (2H, m),
4.10 (4H, m), 7.38 (1H, dd, $J=0.7, 5.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 8.62
20 (1H, d, $J=5.0$ Hz).

実施例 2 4 7 ジエチル 2-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピ
リジル]エチルホスホネート



ジエチル 2-(2-シアノ-4-ピリジル)エチルホスホネート (1.4 g, 5.4 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.8 g, 10.9 mmol) をトルエン (8 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4.0 ml, 28.6 mmol) を加えて6時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (10:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (0.96 g, 43 %) を白色結晶として得た。

融点 102.0-103.2 °C

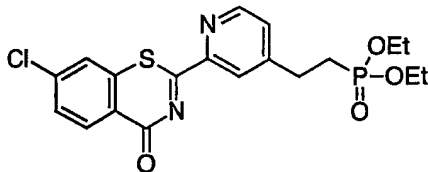
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.11 (2H, m), 3.03 (2H, m), 4.13 (4H, m), 7.42 (1H, dd, $J=1.6, 4.9$ Hz), 7.61-7.70 (3H, m), 8.43 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 8.56 (1H, m), 8.65 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

IR (KBr): 2982, 2934, 1662, 1570, 1533, 1280, 1236, 1053, 1030, 966, 812 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{SP}$ として 計算値 C, 56.43; H, 5.23; N, 6.93

15 実測値 C, 56.23; H, 5.30; N, 6.58

実施例 248 ジエチル 2-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]エチルホスホネート



20 ジエチル 2-(2-シアノ-4-ピリジル)エチルホスホネート (1.7 g, 6.4 mmol) と4-クロロチオサリチル酸 (2.4 g, 12.8 mmol) をピリジン (30 ml) に溶解し、13時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム (1:1, v/v) で溶出される

画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランから再結晶して標記化合物 (0.43 g, 15 %) を白色結晶として得た。

融点 137.7-139.1 °C

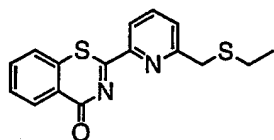
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (6H, t, J=7.1 Hz), 2.11 (2H, m), 3.04 (2H, m),
5 4.14 (4H, m), 7.42 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 8.40 (1H, s),
8.49 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.64 (1H, d, J=4.8 Hz).

IR (KBr): 2982, 1666, 1585, 1566, 1537, 1278, 1240, 1093, 1055, 1028, 964
cm⁻¹.

元素分析値 C₁₉H₂₀N₂O₄SPCl · 0.25H₂Oとして 計算値 C, 51.47; H, 4.66; N,
10 6.32

実測値 C, 51.67; H, 4.40; N, 5.97

実施例 249 2-[6-[(エチルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジ
ン-4-オン



15

エチルメルカプタン (0.25 g, 3.30mmol) と水素化ナトリウム (60 %油性,
0.15 g, 3.60 mmol) を DMF (30 ml) に溶解し、これに [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベン
ゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] メタンスルホネート (1.05 g, 3.00 mmol) を加
えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食
20 塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を n-ヘ
キサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.23 g, 24 %) を淡黄色結晶とし
て得た。

融点 142.0-143.5 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.59 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.95
25 (2H, s), 7.61-7.73 (4H, m), 7.87 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=7.7
Hz), 8.54-8.56 (1H, m).

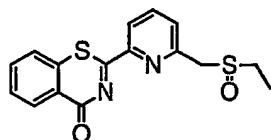
IR (KBr): 1658, 1589, 1570, 1531, 1439, 1300, 1095, 993, 742 cm⁻¹.

元素分析値 $C_{16}H_{14}N_2OS_2$ として 計算値 C, 61.12; H, 4.49; N, 8.91

実測値 C, 60.87; H, 4.41; N, 8.67

実施例 250 2-[6-[(エチルスルフィニル)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベン

5 ゾチアジン-4-オン



2-[6-[(エチルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

(0.10 g, 0.32 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.071 g, 0.32 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴

10 下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.095 g, 91 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 188.5-190.0 °C

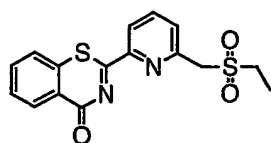
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29 (3H, s), 3.11, 3.30 (2H, q_{AB} , $J=13.8$ Hz), 4.21, 4.32 (2H, q_{AB} , $J=12.8$ Hz), 7.59-7.70 (4H, m), 7.94 (1H, t, $J=7.8$ Hz),
15 8.51-8.57 (2H, m).

IR (KBr): 1652, 1568, 1531, 1454, 1437, 1298, 1095, 1028, 995, 744 cm^{-1} .

元素分析値 $C_{16}H_{14}N_2O_2S_2$ として 計算値 C, 58.16; H, 4.27; N, 8.48

実測値 C, 57.93; H, 4.18; N, 8.20

20 実施例 251 2-[6-[(エチルスルホニル)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[6-[(エチルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

(0.10 g, 0.32 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.14g, 0.64 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下

25 下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.095 g, 91 %) を淡黄色結晶として得た。

して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.043 g, 39 %) を白色結晶として得た。

融点 188.5-190.0 °C

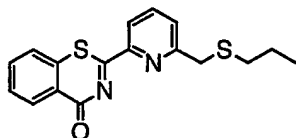
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, s), 3.57 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.55 (2H, s),
5 7.59-7.70 (4H, m), 7.94 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.51-8.57 (2H, m).

IR (KBr): 1652, 1568, 1531, 1454, 1437, 1298, 1114, 1095, 995, 744 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₄N₂O₃S₂として 計算値 C, 55.47; H, 4.07; N, 8.09

実測値 C, 55.53; H, 4.18; N, 8.21

- 10 実施例 252 2-[6-[(n-プロピルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- n-プロピルメルカプタン (0.25 g, 3.30mmol) と水素化ナトリウム (60 %油性, 0.15 g, 3.60 mmol) をDMF (30 ml) に溶解し、これに [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベン
15 ゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンサルホネート (1.05 g, 3.00 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.20 g, 20 %) を淡黄色結晶として得た。

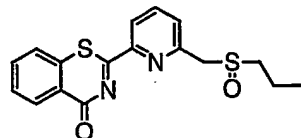
- 20 融点 115.5-113.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (2H, t, J=7.3 Hz), 1.62-1.74 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.92 (2H, s), 7.60-7.71 (4H, m), 7.87 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.54-8.57 (1H, m).

IR (KBr): 1666, 1572, 1537, 1439, 1300, 1095, 993, 746 cm⁻¹.

- 25 元素分析値 C₁₆H₁₄N₂OS₂として 計算値 C, 62.16; H, 4.91; N, 8.53
実測値 C, 62.20; H, 4.69; N, 8.44

実施例 2 5 3 2-[6-[(n-プロピルスルフィニル)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[6-[(n-プロピルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.080 g, 0.24 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.055 g, 0.24 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.071 g, 85 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 171.0-173.0 °C

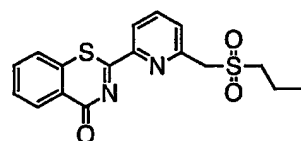
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.68-1.70 (2H, m), 3.10, 3.19 (2H, q_{AB}, J=13.8 Hz), 4.16-4.25 (2H, q_{AB}, J=12.8 Hz), 7.60-7.71 (4H, m), 7.87 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.54-8.57 (1H, m).

IR (KBr): 1664, 1572, 1537, 1438, 1300, 1095, 993, 746 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₇H₁₆N₂O₂S₂として 計算値 C, 59.28; H, 4.68; N, 8.13

15 実測値 C, 59.15; H, 4.72; N, 8.41

実施例 2 5 4 2-[6-[(n-プロピルスルホニル)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[6-[(n-プロピルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.10 g, 0.30 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.14 g, 0.61 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.080 g, 73 %) を白色結晶として得た。

25 融点 177.0-179.0 °C

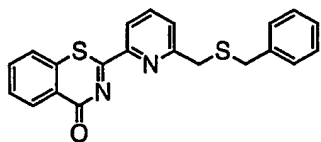
271

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.80–1.81 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.52 (2H, s), 7.60–7.71 (4H, m), 7.87 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.54–8.58 (1H, m).

IR (KBr): 1664, 1572, 1537, 1438, 1300, 1114, 1095, 993, 746 cm^{-1} .

- 5 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 56.65; H, 4.47; N, 7.77
 実測値 C, 56.45; H, 4.72; N, 7.80

実施例 2 5 5 2-[6-[(ベンジルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



10

- ベンジルメルカプタン (0.41 g, 3.30 mmol) と水素化ナトリウム (60%油性, 0.15 g, 3.60 mmol) を DMF (30 ml) に溶解し、これに [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンスルホネート (1.05 g, 3.00 mmol) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を n-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.18 g, 16 %) を淡黄色結晶として得た。

15

融点 126.0–128.0 $^{\circ}\text{C}$

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (2H, s), 3.83 (2H, s), 7.25–7.41 (5H, m), 7.61 – 7.69 (4H, m), 7.84 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.55–8.58 (1H, m).

20

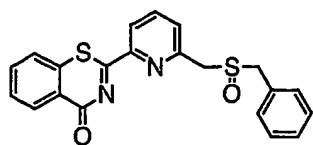
IR (KBr): 1658, 1572, 1537, 1439, 1300, 1095, 993, 742 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 66.99; H, 4.28; N, 7.44

実測値 C, 66.89; H, 4.20; N, 7.55

25

実施例 2 5 6 2-[6-[(ベンジルスルフィニル)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[6-[(ベンジルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン
(0.080 g, 0.22 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安
息香酸 (約77 %含有, 0.037 g, 0.22 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴
5 下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサン-酢酸
エチルより再結晶して標記化合物 (0.053 g, 64 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 187.0-189.0 °C

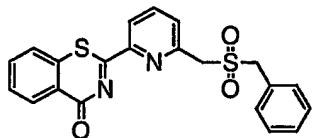
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.15, 4.24 (2H, q_{AB}, J=13.8 Hz), 4.23, 4.32 (2H, q_{AB},
J=12.6 Hz), 7.25-7.41 (5H, m), 7.61-7.69 (4H, m), 7.84 (1H, t, J=7.8
10 Hz), 8.41 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.55-8.58 (1H, m).

IR (KBr): 1660, 1572, 1537, 1439, 1300, 1095, 993, 742 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₁H₁₆N₂O₂S₂として 計算値 C, 64.26; H, 4.11; N, 7.14

実測値 C, 64.49; H, 4.20; N, 7.35

15 実施例 257 2-[6-[(ベンジルスルホニル)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベン
ゾチアジン-4-オン



2-[6-[(ベンジルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン
(0.13 g, 0.35 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安
20 息香酸 (約77 %含有, 0.16g, 0.71 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下
して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサン-酢酸エ
チルより再結晶して標記化合物 (0.084 g, 58 %) を白色結晶として得た。

融点 246.0-248.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.46 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.25-7.43 (5H, m), 7.61 -
25 7.69 (4H, m), 7.84 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.55-8.58

(1H, m).

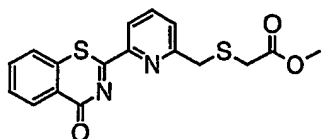
IR (KBr): 1658, 1572, 1537, 1439, 1300, 1115, 1095, 993, 742 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 61.74; H, 3.95; N, 6.86

実測値 C, 62.01; H, 4.21; N, 6.58

5

実施例 258 メチル ([6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチル)チオ)アセテート



チオグリコール酸メチル (0.35 g, 3.30mmol) と水素化ナトリウム (60%油性,
10 0.15 g, 3.60 mmol) をDMF (30 ml) に溶解し、これに [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベン
ゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンスルホネート (1.05 g, 3.00 mmol) を
加えて室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和
食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をエ
タノールより再結晶して標記化合物 (0.55 g, 51%) を淡黄色結晶として得た。

15 融点 108.0-110.0 $^{\circ}\text{C}$

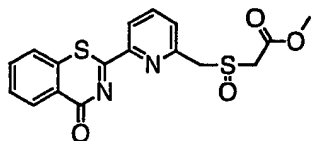
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.35 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.06 (2H, s), 7.59-7.71
(4H, m), 7.88 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.55 (1H, d,
 $J=8.5$ Hz).

IR (KBr): 1730, 1658, 1651, 1572, 1537, 1435, 1300, 1097, 993, 744 cm^{-1} .

20 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 56.96; H, 3.94; N, 7.82

実測値 C, 56.84; H, 3.99; N, 7.70

実施例 259 メチル ([6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピ
リジル]メチル)スルフィニル)アセテート



25

メチル (([6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチル)チオ)アセテート (0.10 g, 0.28 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.064 g, 0.28 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.096 g, 92 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 149.5-151.0 °C

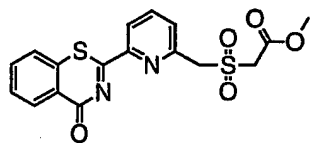
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.70, 4.00 (2H, q_{AB}, J=14.3Hz), 3.83 (3H, s), 4.38, 4.55 (2H, q_{AB}, J=13.1Hz), 7.60-7.73 (4H, m), 7.95 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.52-8.58 (2H, m).

IR (KBr): 1732, 1651, 1570, 1531, 1435, 1277, 1234, 1097, 912, 742 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₇H₁₄N₂O₄S₂として 計算値 C, 54.53; H, 3.77; N, 7.48

実測値 C, 54.43; H, 3.73; N, 7.26

15 実施例260 メチル (([6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチル)スルホニル)アセテート



20 メチル (([6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メチル)チオ)アセテート (0.20 g, 0.56 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.25g, 1.12 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.043 g, 20 %) を白色結晶として得た。

融点 205.0-207.0 °C

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.73 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.59-7.71 (4H, m), 7.88 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.55 (1H, d, J=8.5 Hz).

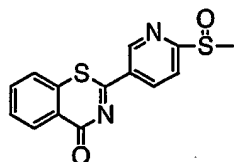
IR (KBr): 1732, 1655, 1570, 1533, 1439, 1302, 1114, 1097, 995, 738 cm⁻¹.

275

元素分析値 $C_{17}H_{14}N_2O_5S_2$ として 計算値 C, 52.30; H, 3.64; N, 8.43

実測値 C, 52.15; H, 3.62; N, 8.38

実施例 261 2-[6-(メチルスルフィニル)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン
5 ン-4-オン



2-[6-(メチルチオ)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン
(0.28 g, 1.00 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.23 g, 1.00 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下
10 して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結
晶して標記化合物 (0.085 g, 28 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 195.0-196.5 °C

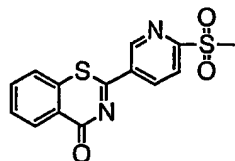
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.93 (3H, s), 7.59-7.61 (1H, m),
7.69-7.75 (2H, m), 8.21-8.24 (1H, m), 8.56-8.59 (1H, m), 8.69-8.72 (1H,
15 m), 9.37-9.38 (1H, m).

IR (KBr): 1660, 1572, 1520, 1439, 1361, 1299, 1095, 1053, 923, 742 cm^{-1} .

元素分析値 $C_{14}H_{10}N_2O_2S_2$ として 計算値 C, 55.61; H, 3.33; N, 9.26

実測値 C, 55.49; H, 3.27; N, 9.39

20 実施例 262 2-[6-(メチルスルホニル)-3-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-
4-オン



2-[6-(メチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

(0.56 g, 2.00 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.90 g, 4.00 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.090 g, 14 %) を淡黄色結晶として得た。

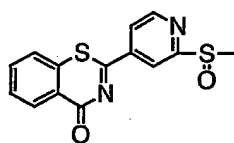
5 融点 205.0-207.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.31 (3H, s), 7.60-7.63 (1H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 8.25-8.28 (1H, m), 8.57-8.60 (1H, m), 8.72-8.76 (1H, m), 9.44-9.45 (1H, m).

IR (KBr): 1658, 1572, 1520, 1439, 1292, 1238, 1163, 1095, 912, 742 cm⁻¹.

10 元素分析値 C₁₄H₁₀N₂O₃S₂として 計算値 C, 52.82; H, 3.17; N, 8.80
実測値 C, 52.89; H, 3.47; N, 8.99

実施例 263 2-[2-(メチルスルフィニル)-4-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15

2-[2-(メチルチオ)-4-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

(0.28 g, 1.00 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.23 g, 1.00 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.096 g, 32 %) を淡黄色結晶として得た。

20

融点 172.5-174.0 °C

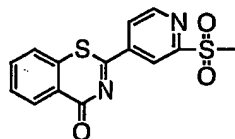
¹H-NMR (CDCl₃) δ: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.93 (3H, s), 7.60-7.62 (1H, m), 7.70-7.76 (2H, m), 8.21-8.23 (1H, m), 8.56-8.59 (1H, m), 8.64-8.65 (1H, m), 8.84-8.86 (1H, m).

25 IR (KBr): 1666, 1587, 1572, 1518, 1439, 1290, 1242, 1093, 1049, 956, 744 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₄H₁₀N₂O₂S₂として 計算値 C, 55.61; H, 3.33; N, 9.26

実測値 C, 55.45; H, 3.35; N, 9.24

実施例 264 2-[2-(メチルスルホニル)-4-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



5

2-[2-(メチルチオ)-4-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

(0.56 g, 2.00 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.90 g, 4.00 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.030 g, 5 %) を淡黄色結晶として得た。

10

融点 189.5-191.5 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.31 (3H, s), 7.61-7.64 (1H, m), 7.70-7.78 (2H, m), 8.34-8.36 (1H, m), 8.56-8.59 (1H, m), 8.72-8.73 (1H, m), 8.96 (1H, d, J=5.0 Hz).

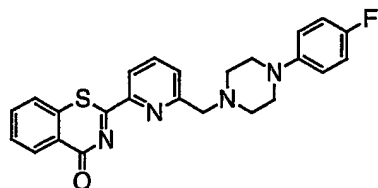
15 IR (KBr): 1666, 1589, 1572, 1520, 1440, 1294, 1147, 1095, 956, 744 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₄H₁₀N₂O₃S₂ · 0.25H₂Oとして 計算値 C, 52.08; H, 3.27; N, 8.67

実測値 C, 52.38; H, 3.21; N, 8.42

実施例 265 2-(6-([4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]メチル)-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

20



[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンスルホネート (0.30 g, 0.86 mmol)、トリエチルアミン (0.20 ml, 1.42 mmol) と 1-(4-フルオロフェニル) ピペラジン (0.17 g, 0.95 mmol) を DMF (30 ml) に加えて 70°C で 1

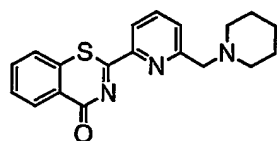
8時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.19 g, 50 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 156.0-157.0 °C

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.78 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 3.18 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 3.88 (2H, s), 6.88-6.99 (4H, m), 7.61-7.75 (4H, m), 7.89 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.54-8.55 (1H, m).
 IR (KBr): 1658, 1589, 1572, 1531, 1439, 1300, 1277, 1234, 1095, 993, 744 cm^{-1} .

- 10 元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{OS}$ として 計算値 C, 66.65; H, 4.89; N, 12.99
 実測値 C, 66.55; H, 4.80; N, 13.01

実施例 266 2-[6-(1-ピペリジノメチル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15

[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンスルホネート (0.30 g, 0.86 mmol)、トリエチルアミン (0.20 ml, 1.42 mmol) とピペリジン (0.081 g, 0.95 mmol) を DMF (30 ml) に加えて 70°C で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.16 g, 54 %) を淡黄色結晶として得た。

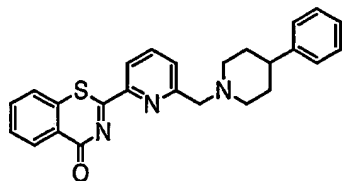
融点 162.0-163.0 °C

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.62 (6H, m), 2.53-2.55 (4H, m), 3.78 (2H, s), 7.60-7.74 (4H, m), 7.86 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.40 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.54-8.56 (1H, m).
 25 IR (KBr): 1660, 1589, 1572, 1531, 1439, 1300, 1277, 1234, 1095, 993, 744 cm^{-1} .

元素分析値 $C_{19}H_{19}N_3OS$ として 計算値 C, 67.63; H, 5.68; N, 12.45

実測値 C, 67.61; H, 5.72; N, 12.45

実施例 267 2-[6-[(4-フェニル-1-ピペリジル)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-
5 ベンゾチアジン-4-オン



[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンスルホネート (0.30 g, 0.86 mmol)、トリエチルアミン (0.20 ml, 1.42 mmol) と 4-フェニル
10 ピペリジン (0.15 g, 0.95 mmol) を DMF (30 ml) に加えて 70℃ で 18 時間攪拌し
た。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を n-ヘキサン-酢酸エチルより再
結晶して標記化合物 (0.16 g, 76 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 207.0-208.0 °C

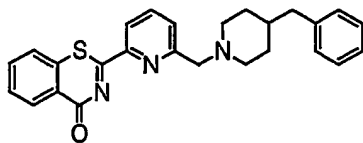
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.83-1.89 (4H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 3.10 (2H, d,
15 J=11.5 Hz), 3.86 (2H, s), 7.18-7.31 (5H, m), 7.62-7.68 (3H, m), 7.75 (1H,
d, J=7.8 Hz), 7.88 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.42 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.54-
8.57 (1H, m).

IR (KBr): 1662, 1589, 1570, 1533, 1439, 1289, 1095, 993, 744 cm^{-1} .

元素分析値 $C_{25}H_{23}N_3OS$ として 計算値 C, 72.61; H, 5.61; N, 10.16

20 実測値 C, 72.55; H, 5.60; N, 10.10

実施例 268 2-[6-[(4-ベンジル-1-ピペリジル)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-
ベンゾチアジン-4-オン



- [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンスルホネート (0.30 g, 0.86 mmol)、トリエチルアミン (0.20 ml, 1.42mmol) と4-ベンジルピペリジン (0.17 g, 0.95 mmol) をDMF (30 ml) に加えて70℃で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
- 5 マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.25 g, 67 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 151.0-153.0 °C

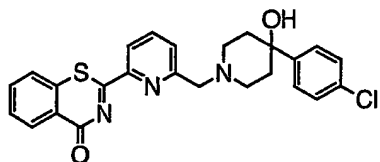
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.04-2.15 (2H, m), 2.56 (2H, d, J=6.7 Hz), 2.94 (2H, d, J=11.1 Hz), 3.77 (2H, s), 7.13-7.29 (5H, m), 7.59-7.71 (4H, m), 7.85
- 10 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.39 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.54 (1H, d, J=8.5 Hz).

IR (KBr): 1660, 1589, 1572, 1537, 1439, 1296, 1097, 910, 736 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₆H₂₅N₃OSとして 計算値 C, 73.04; H, 5.89; N, 9.83

実測値 C, 72.87; H, 5.94; N, 9.79

- 15 実施例 269 2-(6-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジル]メチル)-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンスルホネート (0.30 g, 0.86 mmol)、トリエチルアミン (0.20 ml, 1.42mmol) と4-(4-クロ
- 20 ロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン (0.20 g, 0.95 mmol) をDMF (30 ml) に加えて70℃で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.20 g, 49 %) を淡黄色結晶として得た。

- 25 融点 151.0-153.0 °C

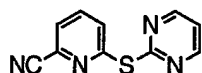
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75-1.79 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.66-2.73 (2H,

m), 2.87-2.95 (2H, m), 3.89 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.60-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.53-8.57 (1H, m).

IR (KBr): 1651, 1572, 1537, 1439, 1302, 1097, 910, 734 cm^{-1} .

- 5 元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 64.72; H, 4.78; N, 9.06
実測値 C, 64.43; H, 4.74; N, 8.86

参考例 97 2-シアノ-6-(2-ピリミジニル)チオピリジン



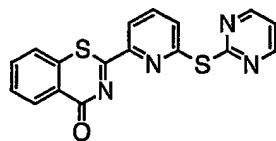
- 10 2-メルカプトピリミジン (0.89 g, 7.94 mmol) と水素化ナトリウム (60%油性, 0.35 g, 8.66 mmol) を DMF (30 ml) に溶解し、これに 2-クロロ-6-シアノピリジン (1.05 g, 3.00 mmol) を加えて 70℃ で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を n-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物

- 15 (1.32 g, 85 %) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.10 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 7.63-7.66 (1H, m), 8.85 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 8.05-8.08 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J=4.8$ Hz).

IR (KBr): 2231, 1572, 1550, 1433, 1371, 1167, 1147, 1086, 983, 798 cm^{-1} .

- 20 実施例 270 2-[6-(2-ピリミジニルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-シアノ-6-(2-ピリミジニル)チオピリジン (1.30 g, 6.07 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.53 g, 9.10 mmol) をトルエン (100 ml) に溶解し、トリエチル

- 25 アミン (1.70 ml, 12.1 mmol) を加えて 18 時間還流した。溶媒を留去し、残留

物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.11 g, 5 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 245.2-245.8 °C

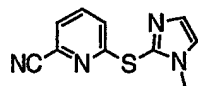
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.10 (1H, t, J=4.8 Hz), 7.60-7.66 (3H, m), 8.93 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.03-8.06 (1H, m), 8.49-8.59 (4H, m).

IR (KBr): 1666, 1554, 1535, 1431, 1383, 1296, 1095, 1062, 802, 746 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₇H₁₀N₄OS₂として 計算値 C, 58.27; H, 2.88; N, 15.99

実測値 C, 58.28; H, 3.09; N, 15.85

10 参考例 98 2-シアノ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) チオピリジン

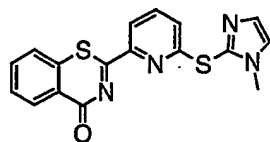


2-メルカプト-1-メチル-1H-イミダゾール (0.91 g, 7.94 mmol) と水素化ナトリウム (60%油性, 0.35 g, 8.66 mmol) を DMF (30 ml) に溶解し、これに 2-クロロ-6-シアノピリジン (1.05 g, 3.00 mmol) を加えて 70°C で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を n-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (1.71 g, 約 100 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.79 (3H, s), 7.21-7.23 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.85 (1H, t, J=4.8 Hz), 8.25 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.56 (1H, d, J=4.8 Hz).

IR (KBr): 2231, 1570, 1550, 1433, 1373, 1167, 1152, 1086, 983, 798 cm⁻¹.

実施例 271 2-[6-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) チオ]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-シアノ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) チオピリジン (1.56 g, 7.22

mmol) とチオサリチル酸メチル (1.53 g, 9.10 mmol) をトルエン (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.70 ml, 12.1 mmol) を加えて 18 時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.14 g, 5 %) を淡黄色結晶として得た。

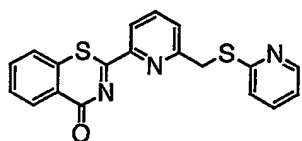
5 融点 171.9-172.3 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.79 (3H, s), 7.22-7.29 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.53-7.55 (1H, m), 7.60-7.76 (3H, m), 8.25 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.53 (1H, d, J=1.6 Hz).

IR (KBr): 1658, 1556, 1537, 1433, 1296, 1095, 964, 746 cm⁻¹.

10 元素分析値 C₁₇H₁₂N₄OS₂として 計算値 C, 57.93; H, 3.43; N, 15.90
実測値 C, 58.18; H, 3.10; N, 15.75

実施例 272 2-[6-[(2-ピリジルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15

2-メルカプトピリジン (0.21 g, 1.89 mmol) と水素化ナトリウム (60 %油性, 0.083 g, 2.06 mmol) を DMF (30 ml) に溶解し、これに [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]メタンサルホネート (0.60 g, 1.72 mmol) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.54 g, 87 %) を淡黄色結晶として得た。

20

融点 151.3-151.9 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.70 (2H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.59-7.70 (4H, m), 7.80 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.46 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.47-8.55 (1H, m).

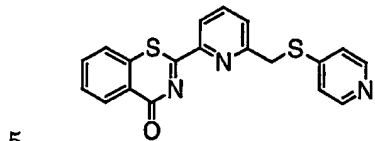
25

IR (KBr): 1660, 1589, 1574, 1537, 1452, 1439, 1300, 1097, 993, 744 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₉H₁₃N₃OS₂として 計算値 C, 62.79; H, 3.61; N, 11.56

実測値 C, 62.87; H, 3.43; N, 11.46

実施例 273 2-[6-[(4-ピリジルチオ)メチル]-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



4-メルカプトピリジン (0.21 g, 1.89mmol) と水素化ナトリウム (60 %油性, 0.083 g, 2.06 mmol) を DMF (30 ml) に溶解し、これに [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] メタンスルホネート (0.60 g, 1.72 mmol) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.11 g, 17 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 181.9-182.5 °C

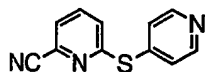
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.45 (2H, s), 7.31-7.33 (2H, m), 7.61-7.71 (4H, m), 7.89 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.41-8.45 (3H, s), 8.54-8.56 (1H, m).

15 IR (KBr): 1658, 1572, 1535, 1452, 1439, 1300, 1095, 993, 742 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₉H₁₃N₃OS₂として 計算値 C, 62.79; H, 3.61; N, 11.56

実測値 C, 62.89; H, 3.50; N, 11.44

参考例 99 2-シアノ-6-(4-ピリジルチオ)ピリジン



20

4-メルカプトピリジン (0.88 g, 7.94 mmol) と水素化ナトリウム (60 %油性, 0.35 g, 8.66 mmol) を THF (30 ml) に加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2-クロロ-6-シアノピリジン (1.00 g, 7.22 mmol) の THF (10ml) 溶液を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (1.54 g,

25

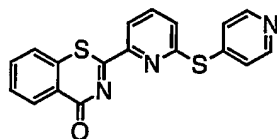
約100 %)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.63-7.68 (2H, m), 7.82 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.55-8.68 (3H, m).

IR (KBr): 2237, 1556, 1427, 1271, 1138, 983, 800 cm^{-1} .

5

実施例 274 2-[6-(4-ピリジルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-シアノ-6-(4-ピリジルチオ)ピリジン (1.54 g, 7.22 mmol) とチオサリチル
 10 酸メチル (1.34 g, 7.94 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.52 ml, 10.83 mmol) を加えて18時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.053 g, 2 %) を淡黄色結晶として得た。
 融点 245.2-245.8 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49-7.54 (4H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.82 (1H, t,
 15 $J=7.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.55-8.68 (2H, m).

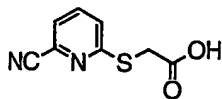
IR (KBr): 1664, 1568, 1531, 1427, 1294, 1157, 1095, 794 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 61.08; H, 3.27; N, 11.87

実測値 C, 60.87; H, 3.31; N, 11.90

20

参考例 100 (6-シアノ-2-ピリジル) チオ酢酸



チオグリコール酸 (6.91 g, 75.0 mmol) と水素化ナトリウム (60 %油性, 6.00
 g, 150.0 mmol) をDMF (100 ml) に加えて室温で1時間攪拌した。これに2-クロ
 25 ロ-6-シアノピリジン (7.00 g, 50.0 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。

反応液に酢酸エチルと10%塩酸を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (4.56 g, 47 %) を淡黄色結晶として得た。

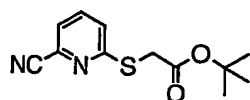
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (2H, s), 7.38-7.43 (2H, m), 7.61 (1H, t, $J=7.9$

5 Hz),

12.84 (1H, br s).

IR (KBr): 3152, 2235, 1730, 1572, 1554, 1433, 1141, 746 cm^{-1} .

参考例 101 tert-ブチル (6-シアノ-2-ピリジル) チオアセテート



10

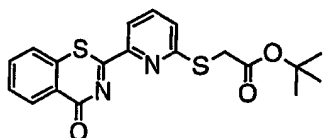
(6-シアノ-2-ピリジル) チオ酢酸 (4.56 g, 23.5 mmol) と濃硫酸 (1 ml) をジクロロメタン (300 ml) に加え、これにイソブテンを封入し、密栓して室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (5.77 g, 98 %) を淡黄色油状物として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 3.95 (2H, s), 7.38-7.43 (2H, m), 7.61 (1H, t, $J=7.9$ Hz).

IR (KBr): 2235, 1732, 1572, 1554, 1433, 1141, 746 cm^{-1} .

20 実施例 275 tert-ブチル [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] チオ] アセテート



tert-ブチル (6-シアノ-2-ピリジル) チオアセテート (3.00 g, 10.2 mmol) とチオサリチル酸メチル (2.02 g, 12.0 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、ト

25 リエチルアミン (2.52 ml, 18.0 mmol) を加えて18時間還流した。溶媒を留去

し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (2.02 g, 52 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 169.5-170.0 °C

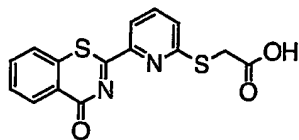
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 4.09 (2H, s), 7.44-7.47 (1H, m), 7.61-7.74 (4H, m), 8.23-8.26 (1H, m), 8.54-8.57 (1H, m).

IR (KBr): 1730, 1660, 1570, 1573, 1433, 1367, 1296, 1234, 1095, 744 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₉H₁₈N₂O₃S₂として 計算値 C, 59.05; H, 4.69; N, 7.25

実測値 C, 59.18; H, 4.86; N, 6.98

10 実施例 276 [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]チオ酢酸



tert-ブチル ([6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]チオ)アセテート (0.30 g, 0.78 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解して0.

15 5時間攪拌した。ジイソプロピルエーテルを加え、生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.21 g, 83 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 258.0-260.0 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.41 (2H, s), 7.70-7.75 (2H, m), 7.86 (2H, d, J=3.8 Hz), 7.95 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.08 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.88 (1H, br s).

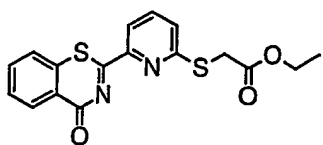
IR (KBr): 3152, 1732, 1633, 1568, 1525, 1433, 1315, 1246, 1211, 985, 748 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₅H₁₀N₂O₃S₂として 計算値 C, 54.53; H, 3.05; N, 8.48

実測値 C, 54.52; H, 2.79; N, 8.18

25

実施例 277 エチル ([6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]チオ)アセテート



- エチル (6-シアノ-2-ピリジル)チオアセテート (0.48 g, 2.15 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.40 g, 2.34 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.51 ml, 3.66 mmol) を加えて18時間還流した。溶媒を留去し、
5 残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.40 g, 52 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 124.5-125.0 °C

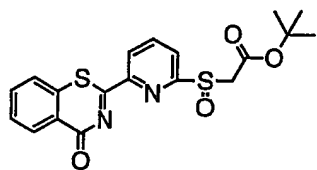
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.14 (2H, s), 4.25 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.45-7.48 (1H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 8.23-8.26 (1H, m),
10 8.55-8.57 (1H, m).

IR (KBr): 1736, 1655, 1570, 1533, 1431, 1294, 1143, 1095, 1028, 746 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₇H₁₄N₂O₃S₂として 計算値 C, 56.96; H, 3.94; N, 7.82

実測値 C, 56.87; H, 3.90; N, 7.94

- 15 実施例 278 tert-ブチル [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]スルフィニル]アセテート



- tert-ブチル [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]チオ]アセテート (0.34 g, 1.00 mmol) をクロロホルム (20 ml) に溶解し、これ
20 に3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.23 g, 1.00 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.30 g, 75 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 158.8-159.1 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 3.89, 4.17 (2H, q_{AB}, J=14.0 Hz), 7.63-

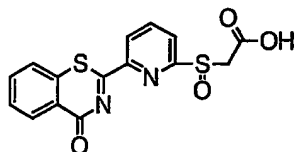
7.73 (3H, m), 8.19 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.26–8.28 (1H, m), 8.55–8.64 (2H, m).

IR (KBr): 1724, 1664, 1572, 1537, 1437, 1369, 1298, 1248, 1095, 734 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ として 計算値 C, 56.70; H, 4.51; N, 6.96

5 実測値 C, 56.40; H, 4.33; N, 6.79

実施例 279 [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]スルフィニル酢酸



10 tert-ブチル [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]スルフィニル]アセテート (0.12 g, 0.30 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解して 0.5 時間攪拌した。ジイソプロピルエーテルを加え、生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.081 g, 79 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 186.5–188.0 °C

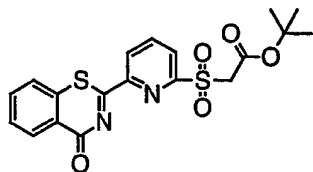
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.02, 4.23 (2H, q_{AB} , $J=14.5$ Hz), 7.73 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.84 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.34–8.47 (2H, m), 13.38 (1H, br s).

IR (KBr): 2850, 1722, 1658, 1570, 1529, 1437, 1288, 1236, 1184, 1095, 734 cm^{-1} .

20 元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ として 計算値 C, 52.01; H, 2.91; N, 8.09

実測値 C, 51.85; H, 2.96; N, 8.02

実施例 280 tert-ブチル [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]スルホニル]アセテート



tert-ブチル [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]チ
 オ]アセテート (1.00 g, 2.59 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これ
 に3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 1.16 g, 5.18 mmol) のクロロホルム (10
 5 ml) 溶液を加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサン-
 酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.13 g, 12 %) を淡黄色結晶として得た。
 融点 159.0-160.0 °C

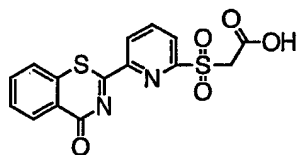
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (9H, s), 4.54 (2H, s), 7.66-7.75 (4H, m), 8.23
 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.30-8.33 (1H, m), 8.56-8.59 (1H, m), 8.77-8.80 (1H,
 10 m).

IR (KBr): 1726, 1662, 1570, 1535, 1439, 1332, 1300, 1170, 1095, 733 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₉H₁₈N₂O₅S₂として 計算値 C, 54.53; H, 4.34; N, 6.69

実測値 C, 54.36; H, 4.29; N, 6.65

15 実施例 281 [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]スル
 ホニル酢酸



tert-ブチル [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]ス
 ルホニル]アセテート (0.10 g, 0.24 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解し
 20 て0.5時間攪拌した。ジイソプロピルエーテルを加え、生じた沈殿物をエタノ
 ールより再結晶して標記化合物 (0.048 g, 55 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 192.0-193.5 °C

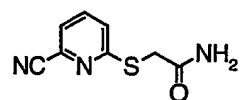
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.80 (2H, s), 7.77 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.85 (1H, t,

J=7.5 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.39 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.47 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.65 (1H, t, J=7.7 Hz), 13.49 (1H, br s).

IR (KBr): 3071, 1739, 1655, 1572, 1537, 1440, 1340, 1315, 1180, 1095, 733 cm^{-1} .

- 5 元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ として 計算値 C, 49.72; H, 2.78; N, 7.73
実測値 C, 49.52; H, 2.83; N, 7.55

参考例 102 (6-シアノ-2-ピリジル) チオアセトアミド

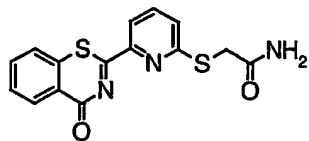


- 10 (6-シアノ-2-ピリジル) チオ酢酸 (0.95 g, 4.89 mmol)、イソブチルクロロホルメート (1.05 ml, 7.33 mmol) とトリエチルアミン (1.03 ml, 7.33 mmol) を THF (150 ml) に加えて氷冷下で2時間攪拌した。これに28%アンモニア水 (100ml) を加えて氷冷下で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (0.49 g, 52 %) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.85 (2H, s), 5.44 (1H, br s), 6.54 (1H, br s), 7.43-7.47 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 12.84 (1H, br s).

IR (KBr): 3385, 3171, 2231, 1647, 1572, 1545, 1425, 1145, 796 cm^{-1} .

- 20 実施例 282 2-([6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] チオ) アセトアミド



- (6-シアノ-2-ピリジル) チオアセトアミド (0.47 g, 2.43 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.45 g, 2.67 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.51 ml, 3.64 mmol) を加えて18時間還流した。溶媒を留去し、残留物

をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.33 g, 41 %) を白色結晶として得た。

融点 256.7-257.0 °C

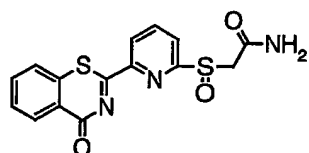
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.00 (2H, s), 7.26 (1H, br s), 7.68-7.77 (3H, m),
7.83-7.97 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.36 (1H, d, J=7.9 Hz).

5 IR (KBr): 3379, 3173, 1666, 1633, 1570, 1535, 1435, 1367, 1302, 1248,
1095, 752 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₅H₁₁N₃O₂S₂として 計算値 C, 54.69; H, 3.37; N, 12.76

実測値 C, 54.63; H, 3.27; N, 12.71

10 実施例 283 2-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]
スルフィニル]アセトアミド



2-[[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]チオ]アセトア
ミド (0.12 g, 0.36 mmol) をクロロホルム (300 ml) に溶解し、これに3-クロ
15 ロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.082 g, 0.36 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶
液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノール
より再結晶して標記化合物 (0.071 g, 57 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.82, 4.03 (2H, q_{AB}, J=13.8 Hz), 7.47 (1H, br s),
7.75 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.86 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.9 Hz),
20 8.23 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.36-8.48 (3H, m).

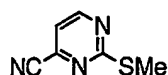
IR (KBr): 3360, 1685, 1647, 1570, 1529, 1439, 1307, 1298, 1246, 1099, 746
cm⁻¹.

元素分析値 C₁₅H₁₁N₃O₃S₂・0.25H₂Oとして 計算値 C, 51.49; H, 3.31; N, 12.01

実測値 C, 51.53; H, 3.06; N, 11.85

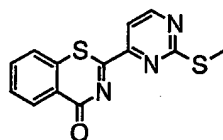
25

参考例 103 6-シアノ-2-メチルチオピリミジン



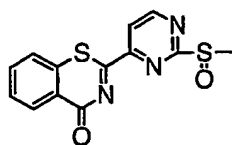
- 2-クロロ-6-シアノピリミジン (2.20 g, 15.8 mmol) とナトリウム チオメトキシド (1.22 g, 17.3 mmol) をTHF (100 ml) に加えて2時間還流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (1.57 g, 66 %) を淡黄色結晶として得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 7.26 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.70 (1H, d, $J=4.8$ Hz).
- IR (KBr): 2241, 1554, 1537, 1396, 1348, 1197, 862 cm^{-1} .

10 実施例 284 2-[2-(メチルチオ)-6-ピリミジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 6-シアノ-2-メチルチオピリミジン (1.37 g, 9.06 mmol) とチオサリチル酸メチル (3.05 g, 18.1 mmol) をトルエン (30 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.80 ml, 27.2 mmol) を加えて18時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (1.40 g, 54 %) を淡黄色結晶として得た。
- 融点 223.5-224.0 $^{\circ}\text{C}$
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.70 (3H, s), 7.62-7.76 (3H, m), 8.03 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.54-8.57 (1H, m), 8.78 (1H, d, $J=5.0$ Hz).
- 20 IR (KBr): 1655, 1533, 1412, 1346, 1284, 1203, 1093, 748 cm^{-1} .
- 元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}_2$ として 計算値 C, 54.34; H, 3.16; N, 14.62
 実測値 C, 54.57; H, 3.27; N, 14.76

25 実施例 285 2-[2-(メチルスルフィニル)-6-ピリミジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 2-[2-(メチルチオ)-6-ピリミジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン
(0.30 g, 1.50 mmol) をクロロホルム (100 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.23 g, 1.50 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下
5 して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.18 g, 55 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 250.5-252.0 °C

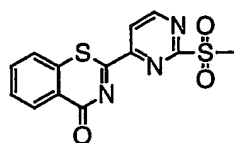
¹H-NMR (CDCl₃) δ: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.08 (3H, s), 7.65-7.79 (3H, m),
8.50 (1H, d, J=5.0 Hz), 8.56-8.59 (1H, m), 9.16 (1H, d, J=5.0 Hz).

- 10 IR (KBr): 1664, 1566, 1535, 1439, 1377, 1292, 1062, 729 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₃H₉N₃O₂S₂として 計算値 C, 51.47; H, 2.99; N, 13.85

実測値 C, 51.45; H, 3.06; N, 13.87

- 実施例 286 2-[2-(メチルスルホニル)-6-ピリミジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン
15



- 2-[2-(メチルチオ)-6-ピリミジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン
(0.30 g, 1.05 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.47 g, 2.10 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下
20 して室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.030 g, 9 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 269.5-270.0 °C

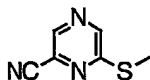
¹H-NMR (CDCl₃) δ: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.49 (3H, s), 7.66-7.80 (3H, m),
8.57-8.60 (1H, m), 8.64 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.20 (1H, d, J=5.2 Hz).

- 25 IR (KBr): 1662, 1570, 1539, 1425, 1307, 1290, 1140, 1060, 993, 758 cm⁻¹.

元素分析値 $C_{13}H_9N_3O_3S_2$ として 計算値 C, 48.89; H, 2.84; N, 13.16

実測値 C, 48.68; H, 2.77; N, 13.01

参考例 104 2-シアノ-6-メチルチオピラジン



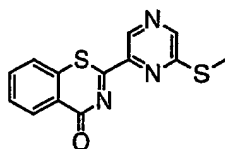
5

2-クロロ-6-シアノピラジン (1.40 g, 10.0 mmol) とナトリウム チオメトキシド (0.78 g, 11.0 mmol) を THF (100 ml) に加えて 2 時間還流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (1.25 g, 83 %) を淡黄色結晶として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 8.49 (1H, s), 8.60 (1H, s).

IR (KBr): 2241, 1670, 1521, 1390, 1190, 1167, 1138, 1108, 887, 734 cm^{-1} .

実施例 287 2-[6-(メチルチオ)-2-ピラジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



15

2-シアノ-6-メチルチオピラジン (0.80 g, 5.29 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.34 g, 7.94 mmol) をトルエン (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.48 ml, 10.6 mmol) を加えて 18 時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.35 g, 23 %) を淡黄色結晶として得た。

20 融点 202.4-202.9 $^{\circ}\text{C}$

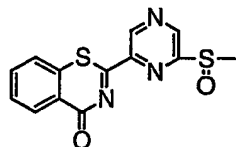
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.73 (3H, s), 7.60-7.74 (3H, m), 8.55-8.58 (1H, m), 8.67 (1H, s), 9.29 (1H, s).

IR (KBr): 1649, 1570, 1527, 1439, 1292, 1124, 1095, 1062, 1003, 916, 733 cm^{-1} .

25 元素分析値 $C_{13}H_9N_3OS_2$ として 計算値 C, 54.34; H, 3.16; N, 14.62

実測値 C, 54.28; H, 3.09; N, 14.55

実施例 288 2-[6-(メチルスルフィニル)-2-ピラジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



5

2-[6-(メチルチオ)-2-ピラジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

(0.14 g, 0.50 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.11 g, 0.50 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して

10 標記化合物 (0.12 g, 79 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 228.5-230.5 °C

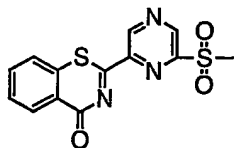
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.06 (3H, s), 7.60-7.63 (1H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 8.56-8.59 (1H, m), 9.47 (1H, s), 9.81 (1H, s).

IR (KBr): 1658, 1570, 1529, 1288, 1059, 1010, 968, 736 cm⁻¹.

15 元素分析値 C₁₃H₉N₃O₂S₂として 計算値 C, 51.47; H, 2.99; N, 13.85

実測値 C, 51.33; H, 3.04; N, 13.95

実施例 289 2-[6-(メチルスルホニル)-2-ピラジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



20

2-[6-(メチルチオ)-2-ピラジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

(0.14 g, 1.0 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.22 g, 0.66 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標

25 記化合物 (0.040 g, 25 %) を淡黄色結晶として得た。

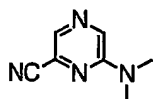
融点 232.0-233.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.40 (3H, s), 7.63-7.80 (3H, m), 8.57-8.60 (1H, m), 9.52 (1H, s), 9.96 (1H, s).

IR (KBr): 1660, 1572, 1531, 1331, 1290, 1091, 1014, 978, 740 cm^{-1} .

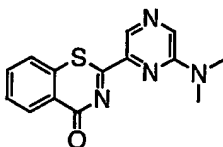
- 5 元素分析値 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ として 計算値 C, 48.89; H, 2.84; N, 13.16
実測値 C, 48.83; H, 2.78; N, 13.29

参考例 105 2-シアノ-6-ジメチルアミノピラジン



- 10 2-クロロ-6-シアノピラジン (0.85 g, 6.09 mmol) と1.67 N ジメチルアミンのアセトニトリル溶液 (4.00ml, 6.70 mmol) をTHF (100 ml) に加えて室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (0.50 g, 55 %) を淡黄色結晶として得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.16 (6H, s), 8.07 (1H, s), 8.18 (1H, s).
IR (KBr): 2233, 1738, 1680, 1591, 1521, 1367, 1242, 1150, 993, 846 cm^{-1} .

実施例 290 2-[6-(ジメチルアミノ)-2-ピラジニル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



20

2-シアノ-6-ジメチルアミノピラジン (0.50 g, 3.37 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.14 g, 6.75 mmol) をトルエン (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.42 ml, 10.1 mmol) を加えて18時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.31 g, 32 %) を淡黄色結晶として得た。

- 25 融点 248.0-249.0 °C

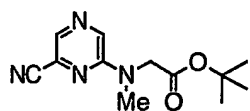
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.25 (6H, s), 7.57-7.68 (3H, m), 8.24 (1H, m), 8.53-8.56 (1H, m), 8.90 (1H, s).

IR (KBr): 1657, 1581, 1570, 1537, 1435, 1290, 1236, 1093, 989, 756 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ として 計算値 C, 59.14; H, 4.25; N, 19.70

5 実測値 C, 59.01; H, 4.17; N, 19.54

参考例 106 tert-ブチル [メチル (6-シアノ-2-ピラジニル) アミノ] アセテート

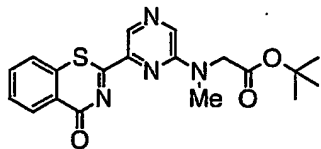


10 2-クロロ-6-シアノピラジン (2.09 g, 15.0 mmol)、ザルコシン tert-ブチル塩酸塩 (2.72 g, 15.0 mmol) とトリエチルアミン (2.38 ml, 17.0 mmol) を DMF (30 ml) に加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (1.00 g, 27 %) を淡黄色結晶として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 3.21 (3H, s), 4.18 (2H, s), 8.16 (1H, s), 8.23 (1H, s).

IR (KBr): 2233, 1734, 1576, 1521, 1419, 1367, 1226, 1153, 993, 842 cm^{-1} .

実施例 291 tert-ブチル [メチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピラジニル] アミノ] アセテート



tert-ブチル [メチル (6-シアノ-2-ピラジニル) アミノ] アセテート (1.00 g, 4.03 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.36 g, 8.06 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.70 ml, 12.1 mmol) を加えて 18 時間還流した。

25 溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.41 g, 26 %)

を淡黄色結晶として得た。

融点 189.0-190.5 °C

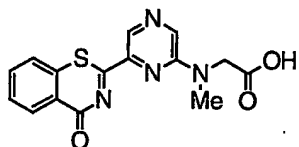
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 3.30 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.56-7.71 (3H, m), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.99 (1H, s).

5 IR (KBr): 1736, 1660, 1570, 1537, 1439, 1369, 1294, 1224, 1097, 734 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₉H₂₀N₄O₃Sとして 計算値 C, 59.36; H, 5.24; N, 14.57

実測値 C, 59.21; H, 5.13; N, 14.38

実施例 292 [メチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピラジ
10 ニル] アミノ] 酢酸



tert-ブチル [メチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピラジ
ニル] アミノ] アセテート (0.20 g, 0.52 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶
解して0.5時間攪拌した。ジイソプロピルエーテルを加え、生じた沈殿物をエ
15 タノールより再結晶して標記化合物 (0.15 g, 87 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 283.0 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.24 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.70-7.75 (1H, m), 7.79-
7.88 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.67 (1H, s), 12.83 (1H, br s).

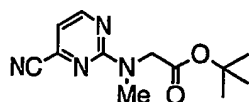
IR (KBr): 3082, 2513, 1703, 1653, 1587, 1572, 1541, 1435, 1421, 1294,

20 1271, 999, 752 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₅H₁₂N₄O₃Sとして 計算値 C, 54.87; H, 3.68; N, 17.06

実測値 C, 54.67; H, 3.54; N, 16.89

参考例 107 tert-ブチル [メチル (6-シアノ-2-ピリミジニル) アミノ] アセテ
25 ート



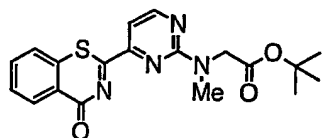
2-クロロ-6-シアノピリミジン (1.45 g, 10.4 mmol)、ザルコシン tert-ブチル塩酸塩 (1.89 g, 10.4 mmol) とトリエチルアミン (1.60 ml, 11.4 mmol) を DMF (30 ml) に加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、
5 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (1.99 g, 77 %) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.24 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 4.22 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 8.43-8.51 (1H, m).

IR (KBr): 2237, 1736, 1574, 1537, 1410, 1365, 1226, 1153, 1033, 815 cm^{-1} .

10

実施例 293 tert-ブチル [メチル [6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]アセテート



tert-ブチル [メチル (6-シアノ-2-ピリミジニル)アミノ]アセテート (1.63 g, 6.56 mmol) とチオサリチル酸メチル (3.31 g, 19.7 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.76 ml, 19.7 mmol) を加えて 18 時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (1.20 g, 39 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 186.5-188.0 $^{\circ}\text{C}$

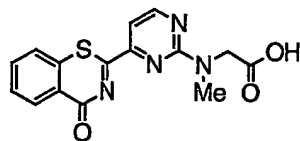
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.36 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.60-7.73 (4H, m), 8.53-8.61 (2H, m).

IR (KBr): 1738, 1660, 1568, 1539, 1408, 1365, 1294, 1209, 1153, 1097, 734 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 59.36; H, 5.24; N, 14.57

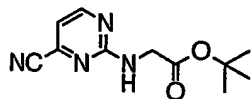
25 実測値 C, 59.17; H, 5.08; N, 14.39

実施例 294 [メチル[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]酢酸



- 5 tert-ブチル [メチル[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]アセテート (0.20 g, 0.52 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解して 0.5 時間攪拌した。ジイソプロピルエーテルを加え、生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.15 g, 87 %) を淡黄色結晶として得た。融点 215.0 °C (分解)
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.27 (3H, d, $J=19.4$ Hz), 4.40 (2H, d, $J=14.6$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.72-7.77 (1H, m), 7.81-7.93 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.67-8.72 (1H, m), 12.73 (1H, br s).
IR (KBr): 3082, 2515, 1703, 1653, 1589, 1572, 1541, 1435, 1421, 1294, 1271, 752 cm^{-1} .
- 15 元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 54.87; H, 3.68; N, 17.06
実測値 C, 54.61; H, 3.50; N, 16.89

参考例 108 tert-ブチル [(6-シアノ-2-ピリミジニル)アミノ]アセテート

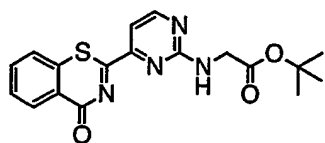


- 20 2-クロロ-6-シアノピリミジン (2.09 g, 15.0 mmol)、グリシン tert-ブチル塩酸塩 (2.52 g, 15.0 mmol) とトリエチルアミン (2.38 ml, 17.0 mmol) を DMF (30 ml) に加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (1.07 g, 45 %) を淡黄色結晶として得た。
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 4.08 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.90 (1H, br s),

6.88 (1H, d, J=4.7 Hz), 8.46 (1H, d, J=4.7 Hz).

IR (KBr): 3261, 2984, 2243, 1734, 1601, 1570, 1535, 1417, 1367, 1228, 1155, 848, 733 cm^{-1} .

- 5 実施例 295 tert-ブチル [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]アセテート



- tert-ブチル [(6-シアノ-2-ピリミジニル)アミノ]アセテート (1.00 g, 4.03 mmol) とチオサリチル酸メチル (2.34 g, 13.9 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.95 ml, 13.9 mmol) を加えて18時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (1.03 g, 60%) を淡黄色結晶として得た。

融点 247.0-248.0 $^{\circ}\text{C}$

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 4.20 (2H, d, J=5.5 Hz), 5.84 (1H, br s), 7.61-7.74 (4H, m), 8.53-8.57 (2H, m).

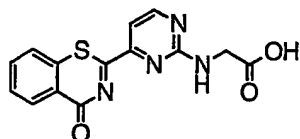
IR (KBr): 3261, 2976, 1741, 1651, 1591, 1568, 1531, 1408, 1219, 1143, 1095, 733 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 58.36; H, 4.90; N, 15.12

実測値 C, 58.13; H, 4.77; N, 14.98

20

- 実施例 296 [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]酢酸



- tert-ブチル [[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]アセテート (0.20 g, 0.54 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解

25

して0.5時間攪拌した。ジイソプロピルエーテルを加え、生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.13 g, 75 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 283.0-284.0 °C

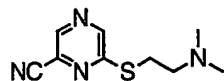
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.04 (2H, d, J=12.3 Hz), 7.43 (1H, d, J=4.8 Hz),
 5 7.75 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.85 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.98 (1H, br s), 8.36
 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.64 (1H, d, J=4.8 Hz), 12.58 (1H, br s).

IR (KBr): 3254, 2995, 2567, 1730, 1705, 1653, 1603, 1568, 1537, 1437,
 1425, 1398, 1294, 1275, 1095, 823, 752 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₄H₁₀N₄O₃Sとして 計算値 C, 53.50; H, 3.21; N, 17.82

10 実測値 C, 53.67; H, 3.10; N, 17.89

参考例 109 2-シアノ-6-[2-(ジメチルアミノ)エチルチオ]ピラジン



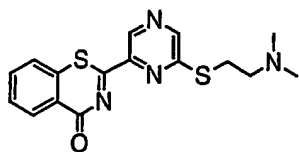
2-ジメチルアミノエタンチオール塩酸塩 (1.46 g, 10.0mmol) と水素化ナトリウム (60 %油性, 0.88 g, 22.0 mmol) をTHF (50 ml) に加え、これに2-クロロ-
 15 6-シアノピラジン (1.40 g, 10.0 mmol) を加えて室温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をn-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (1.00 g, 48 %) を淡黄色結晶として得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32 (6H, s), 2.62-2.67 (2H, m), 3.31-3.38 (2H, m),
 8.48 (1H, s), 8.58 (1H, s).

IR (KBr): 2233, 1576, 1549, 1456, 1143, 794 cm⁻¹.

実施例 297 2-(6-([2-(ジメチルアミノ)エチル]チオ)-2-ピラジニル)-4H-

25 1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 2-シアノ-6-[2-(ジメチルアミノ)エチルチオ]ピラジン (1.00 g, 4.80 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.61 g, 9.60 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.70 ml, 12.0 mmol) を加えて18時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.45 g, 27 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 160.5 °C (分解)

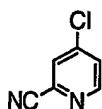
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.38 (6H, s), 2.77 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.47 (2H, t, J=6.9 Hz) 7.59-7.72 (3H, m), 8.55-8.58 (1H, m), 8.65 (1H, s), 9.29 (1H, s).

IR (KBr): 1655, 1572, 1537, 1435, 1286, 1091, 912, 744 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₆N₄OS₂として 計算値 C, 55.79; H, 4.68; N, 16.27

実測値 C, 55.40; H, 4.50; N, 16.08

- 15 参考例 110 4-クロロ-2-シアノピリジン



- 4-クロロピリジン N-オキシド (7.53 g, 58.1 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (9.36 g, 87.0 mmol) をアセトニトリル (200 ml) に加え、これにトリメチルシリルシアニド (11.5 g, 116 mmol) を滴下して加えて室温で18時間攪拌した。

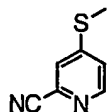
反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (200 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (8.05 g,

99 %) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.54-7.56 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=5.3$ Hz).

IR (KBr): 2239, 1568, 1549, 1462, 1379, 1288, 1215, 844, 704 cm^{-1} .

5 参考例 1 1 1 2-シアノ-4-メチルチオピリジン

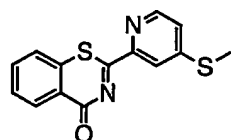


4-クロロ-2-シアノピリジン (2.18 g, 15.7 mmol) とナトリウム チオメトキシド (2.20 g, 31.4 mmol) をTHF (100 ml) に加えて2時間還流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (2.36 g, 99 %) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 7.25-7.27 (1H, m), 7.45 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J=5.3$ Hz).

IR (KBr): 2233, 1574, 1537, 1462, 1386, 1292, 1099, 987, 962, 844 cm^{-1} .

15 実施例 2 9 8 2-[4-(メチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-シアノ-4-メチルチオピリジン (2.36 g, 15.7 mmol) とチオサリチル酸メチル (5.28 g, 31.4 mmol) をトルエン (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン

(9.9 ml, 70.7 mmol) を加えて18時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエ

20 タノールより再結晶して標記化合物 (3.00 g, 68 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 213.0-214.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 7.30-7.32 (1H, m), 7.62-7.70 (3H, m), 8.34 (1H, s), 8.47-8.49 (1H, m), 8.54-8.55 (1H, m).

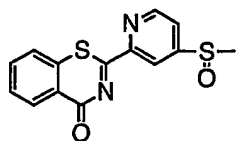
IR (KBr): 1651, 1570, 1531, 1456, 1296, 1277, 1255, 1240, 1101, 1066, 831,

734 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 58.72; H, 3.52; N, 9.78

実測値 C, 58.66; H, 3.39; N, 9.55

- 5 実施例 299 2-[4-(メチルスルフィニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[4-(メチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

- (0.28 g, 1.00 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.23 g, 1.00 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.23 g, 77 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 205.0-206.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (3H, s), 7.63-7.73 (3H, m),

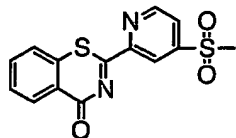
- 15 8.04-8.07 (1H, m), 8.58-8.59 (1H, m), 8.96 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

IR (KBr): 1657, 1570, 1529, 1292, 1236, 1062, 1030, 914, 723 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 55.61; H, 3.33; N, 9.26

実測値 C, 55.55; H, 3.04; N, 9.05

- 20 実施例 300 2-[4-(メチルスルホニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



2-[4-(メチルチオ)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

- (0.28 g, 1.00 mmol) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 0.46 g, 2.00 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下

して加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.14 g, 45 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 300.0-301.0 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.46 (3H, s), 7.74-7.79 (1H, m), 7.84-7.87 (1H, m),
5 7.84-7.87 (1H, m), 8.27-8.29 (1H, m), 8.38-8.40 (1H, m), 8.71 (1H, s),
9.15 (1H, d, J=4.9 Hz).

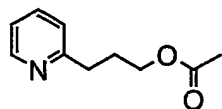
IR (KBr) : 1651, 1570, 1525, 1439, 1296, 1143, 1089, 981, 783 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₄H₁₀N₂O₃S₂として 計算値 C, 52.82; H, 3.17; N, 8.80

実測値 C, 52.83; H, 3.88; N, 8.56

10

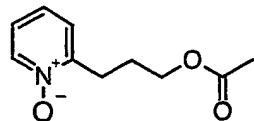
参考例 1 1 2 酢酸 (3-ピリジル) プロピル



2-ピリジンプロパノール (2.0 g, 14.6 mmol) をピリジン (5 ml) に溶解し、
これに無水酢酸 (3.0 g, 29.2 mmol) を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。反応
15 液をシリカゲル (75 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢
酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (2.6 g,
99 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.03 (3H, s), 2.11 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=7.5 Hz),
4.12 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.61 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.54
20 (1H, d, J=5.1 Hz).

参考例 1 1 3 酢酸 3-(1-オキシド-2-ピリジル) プロピル

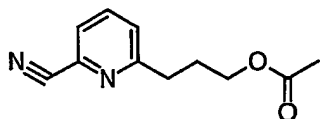


酢酸 (3-ピリジル) プロピル (2.6 g, 14.5 mmol) を酢酸エチル (15 ml) に溶
25 解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77 %含有, 3.7 g, 15.0 mmol) を加えて室

温で 14 時間攪拌した。反応液をシリカゲル (80 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (2.8 g, 99 %) を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (3H, s), 2.11 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=7.5 Hz),
 5 4.15 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.13-7.27 (3H, m), 8.25 (1H, d, J=6.0 Hz).

参考例 1 1 4 酢酸 3-(6-シアノ-2-ピリジル) プロピル

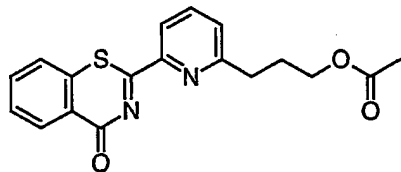


- 酢酸 3-(1-オキシド-2-ピリジル) プロピル (2.8 g, 14.3 mmol) をニトロエタン
 10 (15 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (2.9 g, 28.7 mmol) と
 N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (3.1 g, 28.6 mmol) を加えて室温で 39 時
 間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム
 水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去
 15 した。残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘ
 キサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物
 (2.5 g, 86 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (3H, s), 2.11 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=7.5 Hz),
 4.13 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.8 Hz),
 7.74 (1H, t, J=7.8 Hz).

20

実施例 3 0 1 酢酸 3-[6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジ
 ル] プロピル



酢酸 3-(6-シアノ-2-ピリジル) プロピル (1.5 g, 7.3 mmol) とチオサリチル

酸メチル (1.9 g, 11.0 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.1 ml, 15.1 mmol) を加えて 16 時間加熱還流した。反応液を室温で放置し、析出した結晶をトルエンで洗浄した後、エタノールより再結晶して標記化合物 (1.4 g, 56 %) を白色結晶として得た。

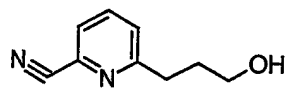
5 融点 141.3-141.6 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.07 (3H, s), 2.24 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.24 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.39 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 7.81 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.55 (1H, d, J=7.8 Hz).

IR (KBr): 1729, 1657, 1572, 1537, 1240 cm⁻¹.

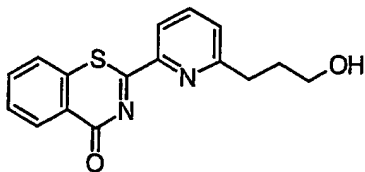
10 元素分析値 C₁₈H₁₆N₂O₃S として 計算値 C, 63.51; H, 4.74; N, 8.23
実測値 C, 63.26; H, 4.47; N, 8.04

参考例 1 1 5 6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-ピリジンカルボニトリル



15 酢酸 3-(6-シアノ-2-ピリジル)プロピル (3.0 g, 14.7 mmol) をメタノール (15 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (0.08 g, 0.58 mmol) を加えて室温で 22 時間攪拌した。反応液を濃縮し、標記化合物 (2.2 g, 92 %) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.94-2.08 (2H, m), 2.98 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.71 (2H, t, J=6.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.75 (1H, t, J=7.8 Hz).

実施例 3 0 2 2-[6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



25 6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-ピリジンカルボニトリル (2.2 g, 13.6 mmol)

とチオサリチル酸メチル (3.7 g, 22.0 mmol) をトルエン (15 ml) に溶解し、
 トリエチルアミン (3.0 ml, 21.7 mmol) を加えて 30 時間加熱還流した。反応
 液をシリカゲル (170 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル
 で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.61 g, 15 %) を白色結晶とし
 て得た。

融点 145.5-146.0 °C

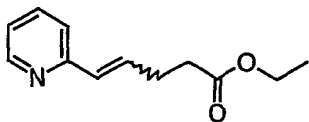
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05-2.18 (2H, m), 3.06 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 7.82 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.53 (1H, d, J=7.9 Hz).

10 IR (KBr): 3520, 1643, 1572, 1534, 1306 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₄N₂O₂S として 計算値 C, 64.41; H, 4.73; N, 9.39

実測値 C, 64.28; H, 4.70; N, 9.50

参考例 116 5-(2-ピリジル)-4-ペンテン酸エチル



15

2-ピリジンカルバルデヒド (3.0 g, 28.0 mmol) と (4-エトキシ-4-オキソブチル) トリフェニルホスホニウム (16.7 g, 36.5 mmol) を 1,4-ジオキサン (60 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (5.8 g, 42.0 mmol) の水溶液 (6 ml) を加えて 18 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩
 20 水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (100 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物のZ体 (2.3 g, 40 %) を得た。また、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物のE体 (1.2 g, 21 %) を得た。

25 (Z体)

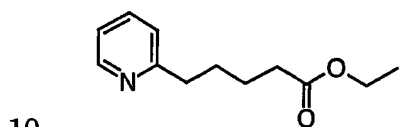
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.49 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.96 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.86 (1H, dt, J=7.2, 11.8 Hz), 6.46 (1H,

d, $J=11.8$ Hz), 7.11 (1H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.63 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

(E体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.34-2.63 (4H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 6.73 (1H, dt, $J=6.6, 15.9$ Hz), 7.11 (1H, m), 7.24 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.60 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

参考例 1 1 7 5-(2-ピリジル) 吉草酸エチル

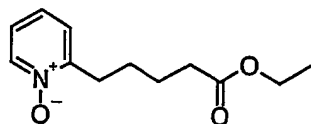


5-(2-ピリジル)-4-ペンテン酸エチル (1.7 g, 8.2 mmol) をエタノール (20 ml) に溶解し、これに10% パラジウム炭素 (0.22 g) とギ酸アンモニウム (3.1 g, 49.0 mmol) の水溶液 (5 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。パラジウム炭素を濾去した後、反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、
15 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、標記化合物 (1.6 g, 94 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.66-1.81 (4H, m), 2.31 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.81 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.12 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=6.0$ Hz).

20

参考例 1 1 8 5-(1-オキシド-2-ピリジル) 吉草酸エチル

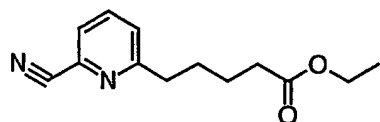


5-(2-ピリジル) 吉草酸エチル (0.75 g, 3.2 mmol) を酢酸エチル (5 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (0.72 g, 3.3 mmol) を加えて室温で 15 時間
25 攪拌した。反応液をシリカゲル (40 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、

酢酸エチル-エタノール (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.51 g, 64 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.68-1.84 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.95 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.11-7.26 (3H, m), 8.25 (1H, d, J=6.0 Hz).

参考例 119 5-(6-シアノ-2-ピリジル) 吉草酸エチル

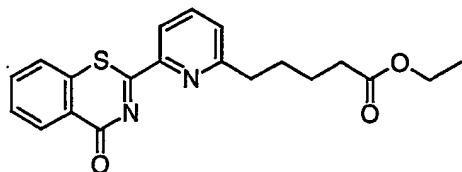


5-(1-オキシド-2-ピリジル) 吉草酸エチル (0.49 g, 2.2 mmol) をニトロエタン (4 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.45 g, 4.5 mmol) と N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.48 g, 4.5 mmol) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.35 g, 69 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.65-1.82 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.52 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.8 Hz).

20

実施例 303 5-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] 吉草酸エチル



5-(6-シアノ-2-ピリジル) 吉草酸エチル (0.34 g, 1.5 mmol) とチオサリチル

酸メチル (0.40 g, 2.4 mmol) をトルエン (2 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.43 ml, 3.1 mmol) を加えて 14 時間加熱還流した。反応液をシリカゲル (25 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、残留物をエタノール-ヘキサンより再結
5 晶して標記化合物 (0.41 g, 76 %) を白色結晶として得た。

融点 87.0-88.0 °C

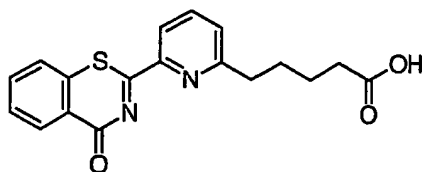
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.47-1.93 (4H, m), 2.40 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz), 7.38 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.61-7.68 (3H, m), 7.80 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.8
10 Hz), 8.55 (1H, d, J=7.8 Hz).

IR (KBr): 1728, 1658, 1572, 1534, 1238 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₀H₂₀N₂O₃S として 計算値 C, 65.20; H, 5.47; N, 7.60

実測値 C, 65.10; H, 5.34; N, 7.58

15 実施例 304 5-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] 吉草酸
草酸



5-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] 吉草酸2-(トリ
メチルシリル) エチル (0.23 g, 0.52 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (2
20 ml) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1.0M テトラヒドロフラン溶
液 (1.3 ml, 1.3 mmol) を加えて15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後トリ
フルオロ酢酸 (2.5 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液をシリカゲル
(25 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1,
v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、残留物をエタノール-アセトンより再結
25 晶して標記化合物 (0.10 g, 55 %) を白色結晶として得た。

融点 161.9-162.3 °C

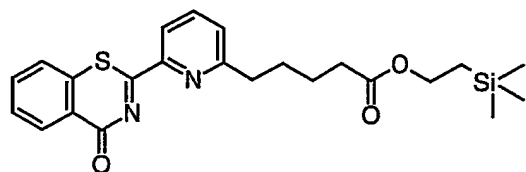
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.28-1.98 (4H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.94 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.59-7.70 (3H, m), 7.79 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=6.9$ Hz).

IR (KBr): 3200, 1718, 1655, 1570, 1528, 1304 cm^{-1} .

5 元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 63.51; H, 4.74; N, 8.23

実測値 C, 63.45; H, 4.85; N, 8.49

参考例 1 2 0 5-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] 吉草酸 2-(トリメチルシリル)エチル



10

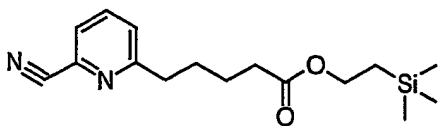
5-(6-シアノ-2-ピリジル) 吉草酸 2-(トリメチルシリル)エチル (1.0 g, 3.3 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.85 g, 5.0 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.85 ml, 8.4 mmol) を加えて 10 時間加熱還流した。反応液をシリカゲル (75 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.38 g, 27 %) を白色結晶として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (9H, s), 0.98 (2H, m), 1.74-1.93 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.94 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.16 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 7.79 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

20

参考例 1 2 1 5-(6-シアノ-2-ピリジル) 吉草酸 2-(トリメチルシリル)エチル

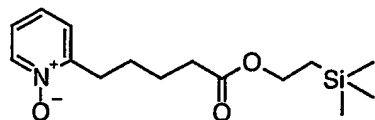


5-(1-オキシド-2-ピリジル) 吉草酸 2-(トリメチルシリル)エチル (0.94 g,

3.2 mmol) をニトロエタン (5 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.64 g, 6.5 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.69 g, 6.4 mmol) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (1.0 g, 86 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.04 (9H, s), 0.98 (2H, m), 1.57-1.82 (4H, m), 2.33 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.85 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.16 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.8 Hz).

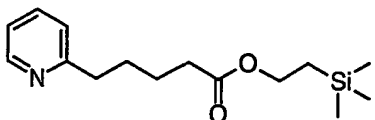
参考例 1 2 2 5-(1-オキシド-2-ピリジル) 吉草酸 2-(トリメチルシリル) エチル



15 5-(2-ピリジル) 吉草酸 2-(トリメチルシリル) エチル (1.1 g, 4.1 mmol) を酢酸エチル (10 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77%, 1.1 g, 4.8 mmol) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-アセトン (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (1.0 g, 83 %) を得た。

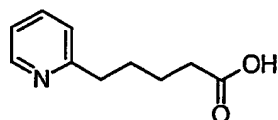
20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.04 (9H, s), 0.98 (2H, m), 1.71-1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.95 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.17 (2H, m), 7.14-7.26 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=6.0 Hz).

参考例 1 2 3 5-(2-ピリジル) 吉草酸 (2-トリメチルシリル) エチル



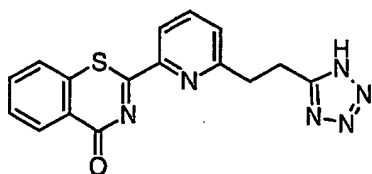
- 5-(2-ピリジル) 吉草酸 (1.5 g, 8.4 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (25 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルエタノール (2.0 g, 16.7 mmol)、WSC (3.2 g, 16.7 mmol)、HOBt (2.3 g, 16.7 mmol) を順次加えて室温で 6 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (60 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (1.1 g, 49 %) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.03 (9H, s), 0.97 (2H, m), 1.67-1.81 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.15 (2H, m), 7.07-7.15 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=5.4 Hz).

参考例 1 2 4 5-(2-ピリジル) 吉草酸



- 5-(2-ピリジル) 吉草酸エチル (3.6 g, 17.2 mmol) をエタノール (12 ml) に溶解し、これに2M 水酸化ナトリウム水溶液 (12.9 ml, 25.8 mmol) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物にエタノールを加え、不溶物を濾去した後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (2.5 g, 82 %) を得た。
- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.17-1.72 (4H, m), 2.23 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.72 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.16-7.25 (2H, m), 7.68 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=7.8 Hz).

実施例 3 0 5 2-[6-[2-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル) エチル]-2-ピリジル]-4H-1, 3-ベンゾチアジン-4-オン



3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオニトリル (0.25 g, 0.85 mmol) とトリメチルシリルアジド (0.20 g, 1.7 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解し、酸化ジブチルすず (IV) (0.02 g, 0.08 mmol) を加えて 48 時間加熱還流した。反応液を室温で放置し、析出した結晶を濾取してトルエンで洗浄した。得られた結晶をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.20 g, 68 %) を白色結晶として得た。

融点 156.6-157.0 °C

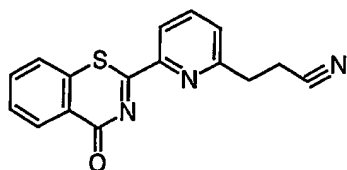
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.37-3.49 (4H, m), 7.67 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.75 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.84-7.89 (2H, m), 8.03 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.20 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 16.10 (1H, bs).

IR (KBr): 3119, 3057, 1658, 1620, 1589, 1523, 1439, 1311 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₂N₆O₂として 計算値 C, 57.13; H, 3.60; N, 24.98

実測値 C, 57.31; H, 3.50; N, 24.75

15 実施例 306 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオニトリル



6-(2-シアノエチル)-2-ピリジンカルボニトリル (0.28 g, 1.8 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.36 g, 2.1 mmol) をトルエン (2 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.37 ml, 2.7 mmol) を加えて 6 時間加熱還流した。反応液を室温で放置し、析出した結晶を濾取してトルエンで洗浄した。得られた結晶をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.28 g, 54 %) を白色結晶として得た。

融点 156.6-157.0 °C

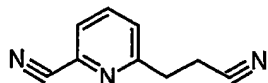
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.29 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.61-7.71 (3H, m), 7.88 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.56 (1H, d, J=7.8 Hz).

IR (KBr): 2247, 1659, 1574, 1537, 1439 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 63.56; H, 4.00; N, 13.90

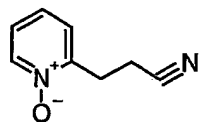
実測値 C, 63.81; H, 3.83; N, 13.79

5 参考例 1 2 5 6-(2-シアノエチル)-2-ピリジンカルボニトリル



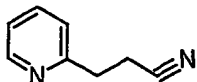
- 3-(1-オキシド-2-ピリジル)プロピオニトリル (0.42 g, 2.8 mmol) をニトロエタン (4 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.68 g, 6.9 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.74 g, 6.9 mmol) を加えて室温で 19 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.30 g, 67 %) を得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.19 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.82 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

参考例 1 2 6 3-(1-オキシド-2-ピリジル)プロピオニトリル



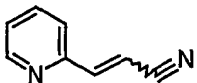
- 20 3-(2-ピリジル)プロピオニトリル (0.41 g, 3.1 mmol) を酢酸エチル (5 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77%, 0.82 g, 3.7 mmol) を加えて室温で 21 時間攪拌した。反応液をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-アセトン (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.42 g, 91 %) を得た。
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.22 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 7.23-7.39 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

参考例 1 2 7 3-(2-ピリジル)プロピオニトリル



- (E)-3-(2-ピリジル)アクリロニトリル (0.50 g, 3.8 mmol) を2-プロパノール
 5 (10 ml) に溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム (0.50 g, 13.2 mmol) を加えて 80 °C で 14 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加えて半分の量まで減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (25 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出される
 10 画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.42 g, 82 %) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.85 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.13 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.17-7.25 (2H, m), 7.66 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.56 (1H, d, J=4.2 Hz).

参考例 1 2 8 3-(2-ピリジル)アクリロニトリル



- 15 水素化ナトリウム (約60%, 1.0 g, 28.1 mmol) をテトラヒドロフラン (12 ml) に懸濁させ、これに氷冷下、ジエチルシアノエチルホスホネート (4.7 g, 26.8 mmol) のテトラヒドロフラン (12 ml) 溶液を加えて 1 時間攪拌した。続いて2-ピリジンカルバルデヒド (2.7 g, 25.0 mmol) のテトラヒドロフラン (10
 20 ml) 溶液を加えて 0 °C ~ 室温で 6 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加えて半分の量まで減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (100 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物のZ体 (0.50 g, 15 %) を得
 25 た。また同時に、ヘキサン-酢酸エチル (3:2, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物のE体 (2.0 g, 61 %) を得た。
 (Z体)

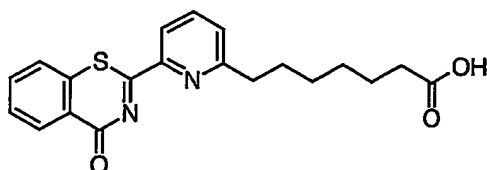
32Q

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.67 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 7.33 (1H, m), 7.78–7.86 (2H, m), 8.74 (1H, d, $J=4.8$ Hz).

(E体)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.60 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.30–7.35 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.74 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=5.4$ Hz).

実施例 307 7-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]ヘプタン酸



- 10 7-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]ヘプタン酸2-(トリメチルシリル)エチル (0.50 g, 1.1 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1.0M テトラヒドロフラン溶液 (2.6 ml, 2.6 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液をシリカ
- 15 ゲル (40 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、残留物をエタノール-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.24 g, 61 %) を白色結晶として得た。

融点 148.6–150.6 °C

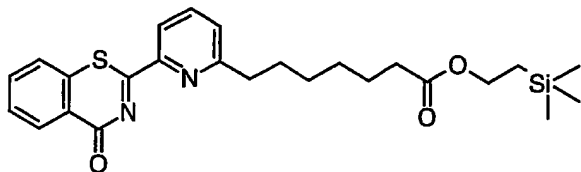
- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.43–1.48 (4H, m), 1.69 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 1.86 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.38 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.59–7.68 (3H, m), 7.79 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=6.9$ Hz).
- 20

IR (KBr): 3053, 1703, 1659, 1570, 1537, 1298 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 64.41; H, 5.54; N, 7.51

- 25 実測値 C, 64.63; H, 5.32; N, 7.46

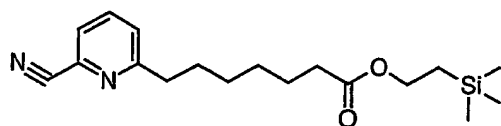
参考例 1 2 9 7-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]ヘブタン酸 2-(トリメチルシリル)エチル



- 7-(6-シアノ-2-ピリジル)ヘブタン酸 2-(トリメチルシリル)エチル (0.52 g, 1.6 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.43 g, 2.5 mmol) をトルエン (2 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.44 ml, 2.3 mmol) を加えて 16 時間加熱還流した。反応液をシリカゲル (35 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.38 g, 27 %) を黄色油状物として得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (9H, s), 0.98 (2H, m), 1.40-1.45 (4H, m), 1.67 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 1.86 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.30 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 4.16 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.61-7.68 (3H, m), 7.79 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=7.2$ Hz).

15

参考例 1 3 0 7-(6-シアノ-2-ピリジル)ヘブタン酸 2-(トリメチルシリル)エチル

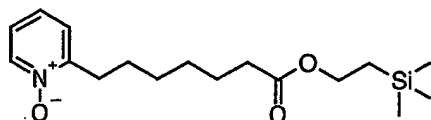


- 7-(1-オキシド-2-ピリジル)ヘブタン酸 2-(トリメチルシリル)エチル (0.54 g, 1.7 mmol) をニトロエタン (3 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.33 g, 3.3 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.36 g, 3.4 mmol) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカ

ゲル(40 g)を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル
(3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.52 g, 94 %) を
得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.04 (9H, s), 0.98 (2H, m), 1.34-1.37 (4H, m), 1.59
5 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.74 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.27 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.82
(2H, t, J=7.2 Hz), 4.16 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.52 (1H, d,
J=7.8 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.8 Hz).

参考例 1 3 1 7-(1-オキシド-2-ピリジル)ヘプタン酸 2-(トリメチルシリル)エ
10 チル

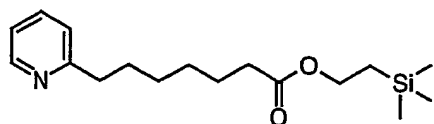


7-(2-ピリジル)ヘプタン酸 2-トリメチルシリルエチル (0.77 g, 2.5 mmol)
を酢酸エチル (7 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77%, 0.61 g,
2.8 mmol) を加えて室温で 14 時間攪拌した。反応液をシリカゲル(25 g)を用い
15 たカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-アセトン (1:1, v/v) で溶出
される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.55 g, 67 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.04 (9H, s), 0.98 (2H, m), 1.39-1.44 (4H, m), 1.62-
1.76 (4H, m), 2.28 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.16 (2H,
m), 7.12-7.22 (3H, m), 8.26 (1H, t, J=6.0 Hz).

20

参考例 1 3 2 7-(2-ピリジル)ヘプタン酸 (2-トリメチルシリル)エチル



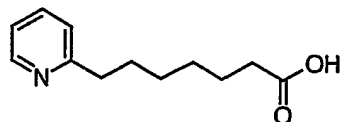
7-(2-ピリジル)ヘプタン酸 (0.89 g, 4.3 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド
(20 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルエタノール (1.5 g, 12.9 mmol) 、
25 WSC (2.5 g, 12.9 mmol)、HOBt (1.7 g, 12.9 mmol) を順次加えて室温で 13 時

間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (40 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.78 g, 59 %) を

5 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.97 (2H, m), 1.34-1.39 (4H, m), 1.6-1.75 (4H, m), 2.26 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.78 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 4.16 (2H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.58 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

10 参考例 1 3 3 7-(2-ピリジル)ヘプタン酸



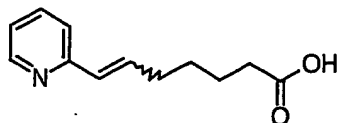
7-(2-ピリジル)-6-ヘプテン酸 (0.97 g, 4.7 mmol) をエタノール (15 ml) に溶解し、これに10% パラジウム炭素 (0.16 g) とギ酸アンモニウム (1.7 g, 27.0 mmol) の水溶液 (2 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。パラジウム炭素を

15 濾去した後、反応液に水を加え、半分の量まで減圧濃縮した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧濃縮し、標記化合物 (0.89 g, 91 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (4H, m), 1.45-1.50 (2H, m), 1.60-1.65 (2H, m), 2.18 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.70 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.15-7.28 (2H, m), 7.67

20 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=4.6$ Hz).

参考例 1 3 4 7-(2-ピリジル)-6-ヘプテン酸



(5-カルボキシペンチル)トリフェニルホスホニウム (13.7 g, 30.0 mmol) を

25 テトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、氷冷下カリウム tert-ブトキシド (6.3

g, 56.0 mmol)を加えて 1 時間攪拌した。続いて2-ピリジンカルバルデヒド (2.0 g, 18.7 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を加えて 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、ジエチルエーテルで洗浄した後 6N HCl で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (100 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物のZ体 (2.0 g, 52 %)を得た。また、ヘキサン-酢酸エチル (1:2, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物のE体とZ体の混合物 (0.97 g, 25 %)を得た。

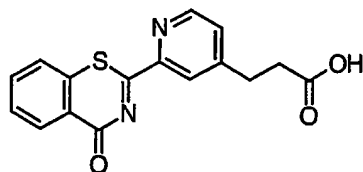
10 (Z体)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40-1.75 (4H, m), 2.35 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=7.2 Hz), 5.88 (1H, dt, J=7.5 & 11.8 Hz), 6.49 (1H, d, J=11.8 Hz), 7.14 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.66 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.60 (1H, d, J=5.7 Hz).

15 (E体)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50-1.80 (4H, m), 2.20-2.42 (4H, m), 6.52 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.73 (1H, dt, J=6.7 & 15.9 Hz), 7.12 (1H, m), 7.27 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.63 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.55 (1H, d, J=7.8 Hz).

20 実施例 308 3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸



3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸 tert-ブチル (0.45 g, 1.2 mmol) をトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) に溶解し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、エタノール-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.32 g, 84 %)を白

色結晶として得た。

融点 215.3-215.9 °C

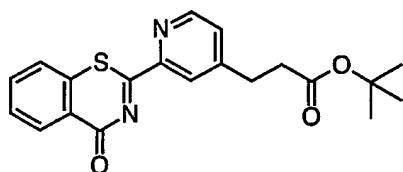
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.69 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.01 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.75 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.84 (1H, m), 7.90 (1H, m),
5 8.25 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.69 (1H, d, J=4.9 Hz).

IR (KBr): 3086, 3055, 1714, 1653, 1591, 1568, 1522, 1444 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₂N₂O₃Sとして 計算値 C, 61.53; H, 3.87; N, 8.97

実測値 C, 61.42; H, 3.96; N, 8.92

10 実施例 309 tert-ブチル 3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸



3-(2-シアノ-4-ピリジル)プロピオン酸 tert-ブチル (0.51 g, 2.2 mmol) と
チオサリチル酸メチル (0.55 g, 3.3 mmol) をトルエン (2 ml) に溶解し、トリ
15 エチルアミン (0.47 ml, 3.4 mmol) を加えて 8 時間加熱還流した。反応液をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.56 g, 69 %) を白色結晶として得た。

融点 135.8-136.7 °C

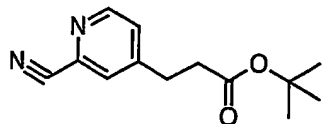
20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 2.65 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.03 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.41 (1H, t, J=4.9 Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 8.43 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.63 (1H, d, J=4.7 Hz).

IR (KBr): 1726, 1664, 1572, 1537, 1365 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₀H₂₀N₂O₃Sとして 計算値 C, 65.20; H, 5.47; N, 7.60

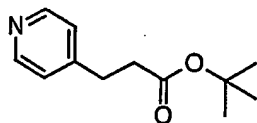
25 実測値 C, 65.16; H, 5.52; N, 7.51

参考例 1 3 5 3-(2-シアノ-4-ピリジル) プロピオン酸 tert-ブチル



- 3-(4-ピリジル) プロピオン酸 tert-ブチル (0.58 g, 2.8 mmol) を酢酸エチル (4 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77%, 0.65 g, 2.9 mmol) を
- 5 加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液をシリカゲル (35 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮した。残留物をニトロエタン (4 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.50 g, 5.1 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.54 g, 5.1 mmol) を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと
- 10 水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.52 g, 79 %) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 2.59 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.97 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.56 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=7.8 Hz).
- 15

参考例 1 3 6 3-(4-ピリジル) プロピオン酸 tert-ブチル

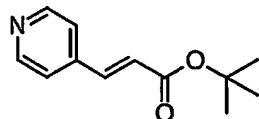


- (E)-3-(4-ピリジル) アクリル酸 tert-ブチル (0.88 g, 4.3 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、これに10% パラジウム炭素 (0.17 g) とギ酸アンモニウム (1.4 g, 21.4 mmol) の水溶液 (2.5 ml) を加えて 3 時間加熱還流した。パラジウム炭素を濾去した後、反応液に水を加え、半分の量まで減圧濃縮した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮した。残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフ
- 20
- 25 イーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮

し、標記化合物 (0.58 g, 65 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.56 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 8.50 (2H, d, $J=6.0$ Hz).

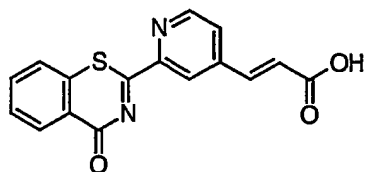
5 参考例 137 (E)-3-(4-ピリジル)アクリル酸 tert-ブチル



水素化ナトリウム (0.43 g, 10.8 mmol) をテトラヒドロフラン (5ml) に懸濁し、氷冷下ジエチルホスホノ酢酸 tert-ブチル (2.5 g, 9.8 mmol) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液を加えて 0.5 時間攪拌した。続いて4-ピリジンカルバルデヒド (1.0 g, 9.3 mmol) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液を加えて 0 °C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、半分の量まで減圧濃縮した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、標記化合物 (1.8 g, 92 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 6.52 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=4.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 8.64 (2H, d, $J=4.5$ Hz).

実施例 310 (E)-3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]アクリル酸



20 (E)-3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]アクリル酸 tert-ブチル (0.14 g, 0.44 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2.0 ml) に溶解し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、テトラヒドロフラン-エタノールより再結晶して標記化合物 (0.088 g, 64 %)を白色結晶として得た。

融点 284.3-285.0 °C

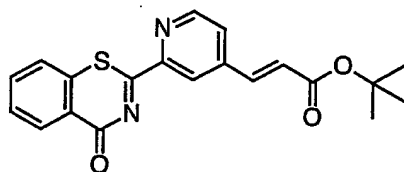
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.91 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.73 (1H, m), 7.83 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.92 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=5.0$ Hz).

5 IR (KBr): 3113, 3061, 1711, 1626, 1572, 1532, 1315 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 61.93; H, 3.25; N, 9.03

実測値 C, 61.68; H, 3.23; N, 8.99

実施例 3 1 1 (E)-3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジ
10 ル]アクリル酸 tert-ブチル



(E)-3-(2-シアノ-4-ピリジル)アクリル酸 tert-ブチル (0.84 g, 3.2 mmol)
とチオサリチル酸メチル (0.74 g, 4.4 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、ト
リエチルアミン (0.77 ml, 5.5 mmol) を加えて 7 時間加熱還流した。反応液を
15 シリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸
エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、残留物を酢酸エチル-イ
ソプロピルエーテルより再結晶して標記化合物 (0.16 g, 17 %) を白色結晶とし
て得た。

融点 196.0-196.7 °C

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 6.72 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.55-7.71 (5H, m), 8.56 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.64 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

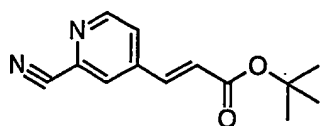
IR (KBr): 1711, 1661, 1572, 1537, 1367, 1325 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 65.55; H, 4.95; N, 7.64

実測値 C, 65.48; H, 4.91; N, 7.58

25

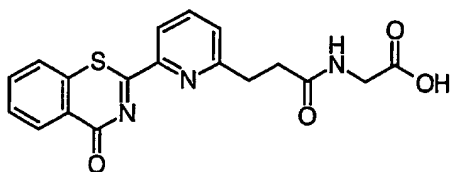
参考例 1 3 8 (E)-3-(2-シアノ-4-ピリジル)アクリル酸 tert-ブチル



- (E)-3-(4-ピリジル)アクリル酸 tert-ブチル (0.88 g, 4.3 mmol) を酢酸エチル (4 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77%, 0.95 g, 4.3 mmol) を加えて室温で 45 時間攪拌した。反応液をシリカゲル (40 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮した。残留物をニトロエタン (5 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.63 g, 6.3 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.68 g, 6.3 mmol) を加えて室温で 20 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.73 g, 99 %) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 6.58 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.55 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.75 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5.1 Hz).

15

実施例 3 1 2 (13-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノイル)アミノ)酢酸



- (13-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノイル)アミノ)酢酸 tert-ブチル (0.27 g, 0.63 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1.5 ml) に溶解し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、テトラヒドロフラン-エタノールより再結晶して標記化合物 (0.12 g, 49 %) を白色結晶として得た。

融点 219.2-219.8 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.71 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.14 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.78 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.64 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.73 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.83 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.93–8.03 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.29 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 12.47 (1H, bs).

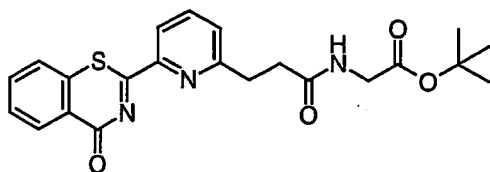
5 IR (KBr): 3055, 1759, 1651, 1589, 1514, 1439 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 58.53; H, 4.09; N, 11.38

実測値 C, 58.40; H, 4.22; N, 11.15

参考例 139 (3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]

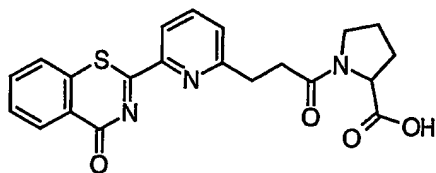
10 プロパノイル)アミノ)酢酸 tert-ブチル



3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸 (0.20 g, 0.64 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、グリシン tert-ブチルエステル (0.11 g, 0.67 mmol)、WSC (0.25 g, 1.3 mmol)、およびHOBt (0.18 g, 1.3 mmol) を順次加えて室温で 17 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (15 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.27 g, 99 %) を白色結晶として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.90 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.30 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.96 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 6.31 (1H, bs), 7.43 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.62–7.69 (3H, m), 7.80 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

25 実施例 313 1-(3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノイル)プロリン



1-[3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノイル]-2-ピロリジンカルボン酸 tert-ブチル (0.25 g, 0.68 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、エタノール-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.13 g, 45 %) を白色結晶として得た。

融点 210.5-211.0 °C

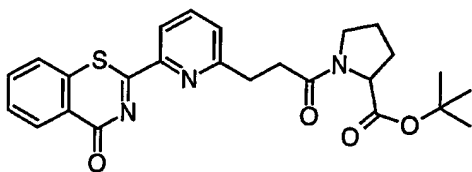
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.70-2.20 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10-3.16 (2H, m), 3.30-3.70 (2H, m), 4.24 & 4.61 (1H, m), 7.66-7.75 (2H, m), 7.81-7.95 (2H, m), 8.00 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 12.45 (1H, bs).

IR (KBr): 3248, 1736, 1659, 1572, 1537, 1439 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₁H₁₉N₃O₄S·0.25H₂Oとして 計算値 C, 60.93; H, 4.75; N, 10.15
実測値 C, 60.92; H, 4.71; N, 10.22

15

参考例 140 1-[3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノイル]-2-ピロリジンカルボン酸 tert-ブチル

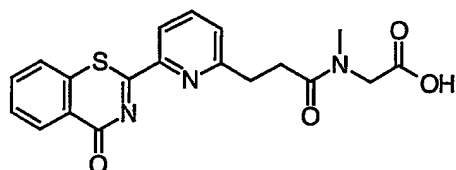


3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸 (0.25 g, 0.80 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、プロリン tert-ブチルエステル (0.15 g, 0.88 mmol)、WSC (0.31 g, 1.6 mmol)、およびHOBT (0.22 g, 1.6 mmol) を順次加えて 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をイソプロピルエーテルより再結晶して標記化合物 (0.29 g, 78 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, d, J=3.3 Hz), 1.92-2.16 (4H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.24-3.32 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 4.42 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 7.78 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.32 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.0 Hz).

実施例 3 1 4 (メチル [3-[6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] プロパノイル] アミノ) 酢酸



(メチル [3-[6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] プロパノイル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル (0.32 g, 0.73 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1.0 ml) に溶解し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、得られた結晶をエタノール-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.25 g, 83 %) を白色結晶として得た。

融点 194.5-194.8 °C

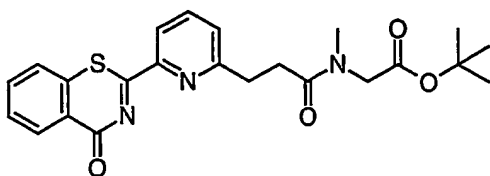
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.78-2.95 (4H, m), 3.33 (2H, s), 4.02 & 4.24 (3H, s), 7.65-7.83 (3H, m), 7.90-8.02 (2H, m), 8.17 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.69 (1H, bs).

IR (KBr): 3055, 1759, 1651, 1603, 1589, 1514, 1439 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₉H₁₇N₃O₄S として 計算値 C, 59.52; H, 4.47; N, 10.96

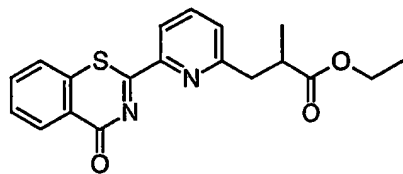
実測値 C, 59.53; H, 4.53; N, 11.12

参考例 1 4 1 (メチル [3-[6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] プロパノイル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル



- 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸 (0.35 g, 1.1 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、N-メチルグリシン tert-ブチルエステル (0.24 g, 1.3 mmol)、WSC (0.43 g, 2.2 mmol)、および HOBt (0.31 g, 2.3 mmol) を順次加えて 20 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をエタノール-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.33 g, 67 %) を白色結晶として得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 & 1.47 (9H, s), 2.85-3.05 (2H, m), 3.01 & 3.16 (3H, s), 3.28 (2H, m), 4.04 & 4.05 (2H, s), 7.47 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.60-7.69 (3H, s), 7.79 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.56 (1H, d, J=7.9 Hz).

- 実施例 3 1 5 2-メチル-3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸エチル



- 3-(6-シアノ-2-ピリジル)-2-メチルプロピオン酸エチル (0.79 g, 3.6 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.2 g, 7.3 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.76 ml, 5.4 mmol) を加えて 21 時間加熱還流した。反応液をシリカゲル (70 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.89 g, 70 %) を白色結晶として得た。

融点 120.2-120.7 °C

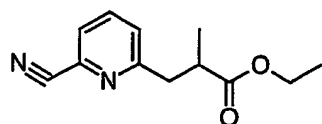
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.31 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J=14.0$ & 5.9 Hz), 3.21-3.37 (2H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 7.80 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

5 IR (KBr): 1728, 1651, 1591, 1574, 1537, 1452 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 64.39; H, 5.12; N, 7.90

実測値 C, 64.36; H, 5.10; N, 7.88

参考例 1 4 2 3-(6-シアノ-2-ピリジル)-2-メチルプロピオン酸エチル



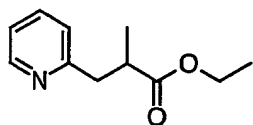
10

2-メチル-3-(2-ピリジル)プロピオン酸エチル (1.0 g, 5.2 mmol) を酢酸エチル (4 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77%, 1.2 g, 5.2 mmol) を加えて室温で 14 時間攪拌した。反応液をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮した。残留物をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.95 g, 9.6 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.77 g, 7.2 mmol) を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.80 g, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.23 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 2.90 (1H, dd, $J=13.7$ & 6.0 Hz), 3.03-3.27 (2H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

25

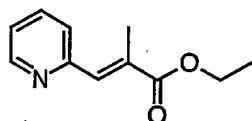
参考例 1 4 3 2-メチル-3-(2-ピリジル)プロピオン酸エチル



2-メチル-3-(2-ピリジル)アクリル酸エチル (7.8 g, 41.0 mmol) をエタノール (80 ml) に溶解し、これに10% パラジウム炭素 (1.0 g) とギ酸アンモニウム (11.2 g, 178 mmol) の水溶液 (20 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。パラジウム炭素を濾去した後、反応液に水を加え、半分の量まで減圧濃縮した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮し、標記化合物 (7.2 g, 91 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.83 (1H, dd, J=13.5 & 7.0 Hz), 3.03 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J=13.5 & 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.53 (1H, d, J=4.7 Hz).

参考例 1 4 4 2-メチル-3-(2-ピリジル)アクリル酸エチル



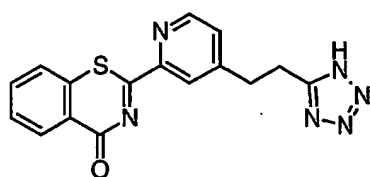
水素化ナトリウム (約60%, 2.0 g, 50.0 mmol) をテトラヒドロフラン (20ml) に懸濁し、氷冷下2-(ジエチルホスホノ)プロピオン酸エチル (11.7 g, 49.1 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を加えて 0.5 時間攪拌した。続いて2-ピリジンカルバルデヒド (5.0 g, 46.7 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を加えて 0 °C で 14 時間攪拌した。反応液に水を加え、半分の量まで減圧濃縮した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (80 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し標記化合物 (7.8 g, 87 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.33 (3H, d, J=1.4 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.20 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.64 (1H, d,

J=1.4 Hz), 7.71 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=4.8 Hz).

実施例 3 1 6 2-[4-[2-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)エチル]-2-ピリジ
ル]-4H-1, 3-ベンゾチアジン-4-オン

5



3-[2-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオニトリ
ル (0.25 g, 0.85 mmol) とトリメチルシリルアジド (0.20 g, 1.7 mmol) をト
ルエン (5 ml) に溶解し、酸化ジブチルすず(IV) (0.02 g, 0.08 mmol) を加え
て 48 時間加熱還流した。反応液を室温で放置し、析出した結晶を濾取してトル
10 エンで洗浄した。得られた結晶をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.13 g,
44 %) を白色結晶として得た。

融点 250.0 °C (decomp.)

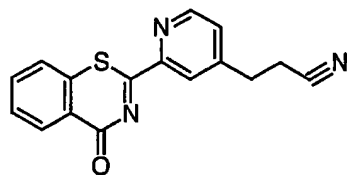
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.25-3.34 (4H, m), 7.63 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.73 (1H,
t, J=7.0 Hz), 7.81-7.93 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=7.0 Hz),
15 8.69 (1H, d, J=5.2 Hz), 16.10 (1H, bs).

IR(KBr): 3140, 3063, 1657, 1612, 1601, 1587, 1529, 1518, 1441, 1319 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₂N₆O₂S として 計算値 C, 57.13; H, 3.60; N, 24.98

実測値 C, 57.31; H, 3.50; N, 24.75

20 実施例 3 1 7 3-[2-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロ
ピオニトリル



4-(2-シアノエチル)-2-ピリジンカルボニトリル (0.70 g, 4.5 mmol) とチオ

- 5 サリチル酸メチル (1.1 g, 6.2 mmol) をトルエン (3.5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.2 ml, 8.9 mmol) を加えて 8 時間加熱還流した。反応液を室温で放置し、析出した結晶を濾取してトルエンで洗浄した。得られた結晶をテトラヒドロフラン-エタノールより再結晶して標記化合物 (0.66 g, 51 %) を白色結晶として得た。

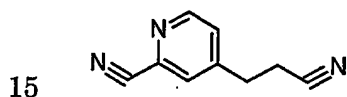
融点 178.3-179.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.77 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.10 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.60-7.72 (3H, m), 8.44 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.72 (1H, d, J=4.9 Hz).

- 10 IR (KBr): 2247, 1659, 1599, 1570, 1537, 1439, 1298 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₁N₃OS·0.5H₂Oとして 計算値 C, 63.56; H, 4.00; N, 13.90
実測値 C, 63.81; H, 3.83; N, 13.79

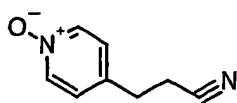
参考例 1 4 5 4-(2-シアノエチル)-2-ピリジンカルボニトリル



- 3-(1-オキシド-2-ピリジル) プロピオニトリル (0.89 g, 5.9 mmol) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (1.2 g, 12.1 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (1.1 g, 10.3 mmol) を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.71 g, 76 %) を得た。

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.72 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.05 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.45 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.60 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.0 Hz).

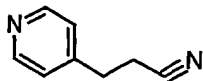
参考例 1 4 6 3-(1-オキシド-2-ピリジル) プロピオニトリル



- 3-(4-ピリジル)プロピオニトリル (0.88 g, 6.7 mmol) を酢酸エチル (8 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77%, 1.5 g, 6.7 mmol) を加えて室温で 48 時間攪拌した。反応液をシリカゲル (25 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.89 g, 91 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.67 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.97 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 8.19 (2H, d, $J=6.8$ Hz).

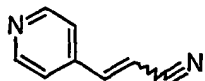
10 参考例 1 4 7 3-(4-ピリジル)プロピオニトリル



- 3-(4-ピリジル)アクリロニトリル (1.3 g, 10.0 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、これに10% パラジウム炭素 (0.13 g) とギ酸アンモニウム (2.5 g, 40.0 mmol) の水溶液 (3 ml) を加えて 2.5 時間加熱還流した。パラジウム炭素を濾去した後、反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液をシリカゲル (25 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.88 g, 67 %) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.67 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.97 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 8.59 (2H, d, $J=6.0$ Hz).

参考例 1 4 8 3-(4-ピリジル)アクリロニトリル

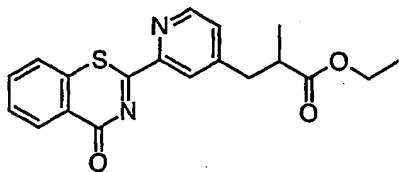


- 水素化ナトリウム (約60%, 1.0 g, 28.1 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に懸濁させ、これに氷冷下、ジエチルシアノメチルホスホネート (4.7 g,

26.8 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加えて 1 時間攪拌した。続いて 2-ピリジンカルバルデヒド (2.7 g, 25.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加えて 0 °C ~ 室温で 3 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加えて半分の量まで減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (100 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (E 体と Z 体の 4.5:1 混合物、2.5 g, 77 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.70 (0.18H, d, J=12.1 Hz), 6.10 (0.82H, d, J=16.7 Hz), 7.12 (0.18H, d, J=12.1 Hz), 7.29 (0.82H, d, J=16.7 Hz), 7.30-7.39 (1.6H, m), 7.63 (0.4H, d, J=6.2 Hz), 8.70 (1.6H, d, J=6.2 Hz), 8.75 (0.4H, d, J=6.2 Hz).

実施例 318 2-メチル-3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸エチル



3-(2-シアノ-4-ピリジル)-2-メチルプロピオン酸エチル (0.50 g, 2.3 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.96 g, 5.7 mmol) をトルエン (2 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.0 ml, 5.7 mmol) を加えて 8 時間加熱還流した。反応液にイソプロピルエーテルを加えて放置し、析出した結晶を濾取した後酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.43 g, 53 %) を白色結晶として得た。

融点 120.3-120.7 °C

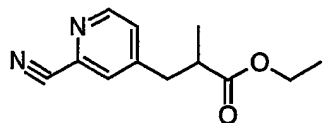
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19-1.26 (5H, m), 2.75-2.89 (2H, m), 3.14 (1H, dd, J=12.5 & 6.5 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.37 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.60-7.70 (3H, m), 8.42 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.63 (1H, d, J=5.1 Hz).

IR (KBr): 1728, 1661, 1599, 1572, 1537, 1439, 1298 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 64.39; H, 5.12; N, 7.90

実測値 C, 64.31; H, 5.26; N, 7.69

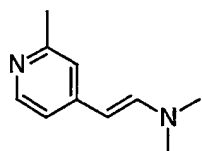
5 参考例 149 3-(2-シアノ-4-ピリジル)-2-メチルプロピオン酸エチル



- 2-メチル-3-(4-ピリジル)プロピオン酸エチル (5.9 g, 30.5 mmol) を酢酸エチル (25 ml) に溶解し、これに3-クロロ過安息香酸 (約77%, 7.5 g, 33.4 mmol) を加えて室温で 14 時間攪拌した。反応液をシリカゲル (120 g) を用いた
- 10 カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮した。残留物をアセトニトリル (18 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (4.5 g, 45.0 mmol) とN,N-ジメチルカルバモイルクロリド (3.5 g, 32.5 mmol) を加えて室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順
- 15 次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (3.7 g, 76 %) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.22 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 2.71-2.82 (2H, m), 3.06 (1H, m), 4.10 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.54 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J=5.0$ Hz).
- 20

参考例 150 N,N-ジメチル-2-(2-メチル-4-ピリジル)エテンアミン

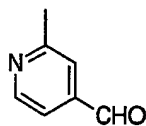


341

2,4-ルチジン (5.0 g, 46 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) に、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6M, 35 ml, 56 mmol) を-78℃において滴下して、混合物を同温度で30分間攪拌した。つづいて、ジエチルアミン (5.1 g, 69 mmol) を-78℃において加えて、同温度で30分間攪拌した。さらに、DMF (6.8 g, 93 mmol) を-78℃において加えて、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、標記化合物 (7.5 g, 99 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 2.86 (6H, s), 4.96 (1H, m), 6.76-6.84 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=13.7 Hz), 8.16 (1H, m).

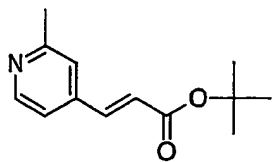
参考例 151 2-メチルイソニコチンアルデヒド



過ヨウ素酸ナトリウム (25.2 g, 117 mmol) をメタノール (25 ml) に混合し、*N,N*-ジメチル-2-(2-メチル-4-ピリジル)エテンアミン (6.4 g, 39 mmol) のメタノール溶液 (25 ml) を室温において滴下して、混合物を同温度で1時間攪拌した。沈殿物をろ別して、ろ液を濃縮した後、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (3.7 g, 78 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.68 (3H, s), 7.51 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.56 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=4.9 Hz), 10.05 (1H, s).

参考例 152 *tert*-ブチル (E)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-2-プロペノエート

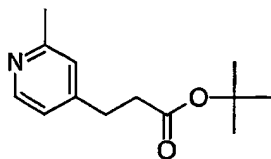


水素化ナトリウム (60%油性 : 2.3 g, 57 mmol) とテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に、tert-ブチルジエチルホスホノアセテート (12.4 g, 49 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を 0℃において滴下して、混合物を同温度で 30 分間攪拌した。つづいて、2-メチルイソニコチンアルデヒド (5.0 g, 41 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を 0℃において滴下して、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (4.4 g, 48 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 2.57 (3H, s), 6.49 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=5.1$ Hz).

15

参考例 153 tert-ブチル 3-(2-メチル-4-ピリジル)プロパノエート



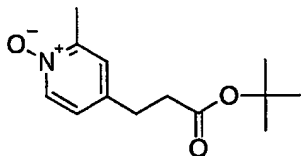
tert-ブチル (E)-3-(2-メチル-4-ピリジル)-2-プロパノエート (4.4 g, 20 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、これに 10%パラジウム炭素 (0.45 g) を加えて、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。パラジウム炭素をろ別した後、ろ液を濃縮して標記化合物 (4.4 g, 99 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.52 (3H, s), 2.54 (2H, t, $J=7.5$ Hz),

20

2.86 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.94 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.00 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=5.1 Hz).

参考例 154 tert-ブチル 3-(2-メチル-4-ピリジル)プロパノエート N-オキシド
5 シド

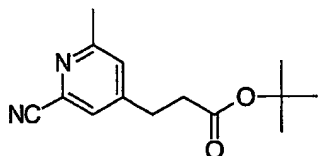


tert-ブチル 3-(2-メチル-4-ピリジル)プロパノエート (4.3 g, 19 mmol) と
3-クロロ過安息香酸 (77%含有, 5.3 g, 23 mmol) を酢酸エチル (100 ml) に溶解
し、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いた
10 カラムクロマトグラフィーに付し、エタノール-酢酸エチル (1:3, v/v) で溶出
される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (4.4 g, 94 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 2.50 (3H, s), 2.54 (2H, t, J=7.3 Hz),
2.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.99 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.10 (1H, s), 8.17 (1H,
d, J=6.6 Hz).

15

参考例 155 tert-ブチル 3-(2-シアノ-6-メチル-4-ピリジル)プロパノエー
ト

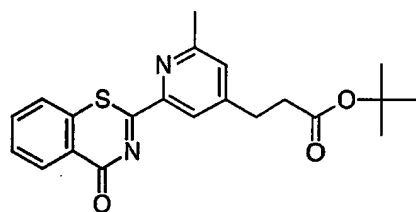


tert-ブチル 3-(2-メチル-4-ピリジル)プロパノエート N-オキシド (4.4 g,
20 18 mmol) をアセトニトリル (150 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシア
ニド (3.7 g, 37 mmol) と N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (3.0 g, 28
mmol) を加えて、室温で 48 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物に水を加

え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (2.8 g, 62 %) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 2.56 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.56 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.37 (1H, s).

実施例 3 1 9 tert-ブチル 3-[2-メチル-6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート



10

tert-ブチル 3-(2-シアノ-6-メチル-4-ピリジル)プロパノエート (1.2 g, 4.8 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.6 g, 9.9 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4.0 ml, 28.6 mmol) を加えて 24 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、テトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (1.2 g, 66 %) を白色結晶として得た。

15

融点 129.4-130.5 °C

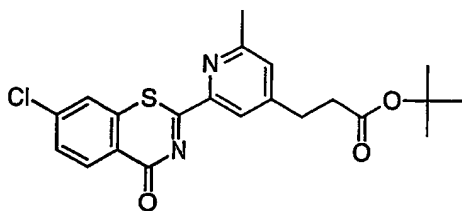
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.62 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.64 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.59-7.68 (3H, m), 8.23 (1H, s), 8.55 (1H, m).

IR: 2976, 2932, 1728, 1660, 1572, 1537, 1493, 1367, 1292, 1151, 1097 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 65.95; H, 5.80; N, 7.32

実測値 C, 65.89; H, 5.89; N, 7.14

実施例 320 tert-ブチル 3-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-6-メチル-4-ピリジル]プロパノエート



5

tert-ブチル 3-(2-シアノ-6-メチル-4-ピリジル)プロパノエート (1.6 g, 6.5 mmol) と 4-クロロチオサリチル酸 (2.4 g, 13.1 mmol) をピリジン (20 ml) に溶解し、24 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (1.2 g, 46 %) を淡黄色結晶として得た。

10

融点 186.4-187.6 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.63 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.26 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.20 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=8.4 Hz).

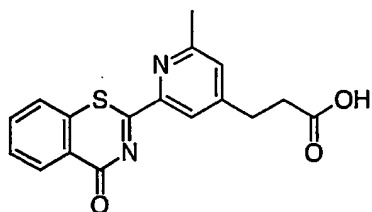
15

IR: 2976, 1726, 1664, 1585, 1564, 1535, 1379, 1284, 1151, 1095 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₁H₂₁N₂O₃SCl として 計算値 C, 60.50; H, 5.08; N, 6.72

実測値 C, 60.45; H, 5.20; N, 6.59

20 実施例 321 3-[2-メチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸



tert-ブチル 3-[2-メチル-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-
 ピリジル]プロパノエート (0.96 g, 2.5 mmol) をトリフルオロ酢酸 (8 ml) に溶
 解し、0℃で 2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をジイソプロピルエー
 5 テル-エタノールより再結晶して標記化合物 (0.74 g, 90 %) を白色結晶として得
 た。

融点 233.2-234.7 °C

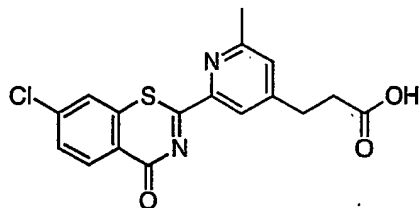
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.57 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.95 (2H, t,
 J=7.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.71 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.92 (1H, d, J=7.9
 10 Hz), 8.05 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.30 (1H, br s).

IR: 3051, 1722, 1518, 1439, 1307, 1188 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₇H₁₄N₂O₃S として 計算値 C, 62.56; H, 4.32; N, 8.58

実測値 C, 62.52; H, 4.24; N, 8.43

15 実施例 3 2 2 3-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-6-メ
 チル-4-ピリジル]プロピオン酸



tert-ブチル 3-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-6-
 メチル-4-ピリジル]プロパノエート (0.90 g, 2.5 mmol) をトリフルオロ酢酸 (8
 20 ml) に溶解し、0℃で 2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をジイソプロ

ビルエーテル-エタノールより再結晶して標記化合物 (0.74 g, 82 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 273.5 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.57 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.95 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J=8.5 Hz), 12.22 (1H, br s).

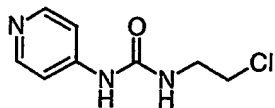
IR: 3084, 3024, 1724, 1628, 1560, 1523, 1302, 1182 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₇H₁₃N₂O₃SCl として 計算値 C, 56.59; H, 3.63; N, 7.76

実測値 C, 56.48; H, 3.60; N, 7.62

10

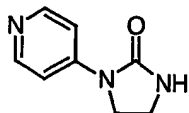
参考例 156 N-(2-クロロエチル)-N'-(4-ピリジル)ウレア



4-アミノピリジン (6.0 g, 63 mmol) とトルエン (40 mL) の混合物に、2-クロロエチルイソシアネート (10.0 g, 94 mmol) を 0°C において滴下して、混合物を室温で 6 時間攪拌した。沈殿物をろ取して、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物 (11.1 g, 87 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.43 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=6.1 Hz), 6.67 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.37 (2H, d, J=6.2 Hz), 8.29 (2H, d, J=6.2 Hz), 9.19 (1H, s).

20 参考例 157 1-(4-ピリジル)-2-イミダゾリジノン

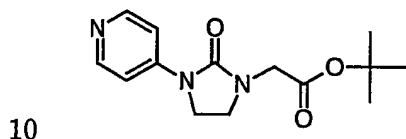


N-(2-クロロエチル)-N'-(4-ピリジル)ウレア (11.1 g, 55 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) と DMF (40 mL) に混合し、水素化ナトリウム (60%油性: 2.4 g, 60 mmol) を 0°C において加えて、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応

混合物にメタノールを加えて、つづいて溶媒を留去した後、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残留物をテトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (2.4 g, 27 %) を白色結晶として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.64 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.94 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.39 (1H, br s), 7.48 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 8.47 (2H, d, $J=5.0$ Hz).

参考例 158 tert-ブチル [2-オキソ-3-(4-ピリジル)-1-イミダゾリジニル] アセテート



- 1- (4-ピリジル)-2-イミダゾリジノン (1.5 g, 9.2 mmol) と DMF (20 ml) の混合物に、水素化ナトリウム (60%油性: 0.40 g, 10.1 mmol) を 0°C において加えて、混合物を室温で 30 分間攪拌した。つづいて、反応混合物にブromo酢酸 tert-ブチル (2.2 g, 11.2 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物
15 に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、テトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (1.7 g, 68 %) を白色結晶として得た。

- 20 融点 146.8-147.7 °C

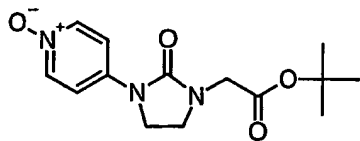
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.67 (2H, m), 3.87 (2H, m), 3.97 (2H, s), 7.48 (2H, m), 8.46 (2H, m).

IR: 2980, 2934, 1739, 1711, 1595, 1510, 1471, 1442, 1392, 1282, 1234, 1153 cm^{-1} .

- 25 元素分析値 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ として 計算値 C, 60.63; H, 6.91; N, 15.15

実測値 C, 60.57; H, 6.92; N, 15.04

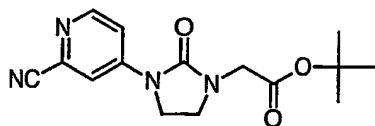
参考例 159 tert-ブチル [2-オキソ-3-(4-ピリジル)-1-イミダゾリジニル]
アセテート N-オキシド



- 5 tert-ブチル [2-オキソ-3-(4-ピリジル)-1-イミダゾリジニル]アセテート
(1.6 g, 5.9 mmol) と 3-クロロ過安息香酸 (77%含有, 2.0 g, 8.9 mmol) をクロ
ロホルム (30 ml) に溶解し、室温で 45 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留
物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エ
チル (2:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (1.6 g, 95 %)
10 を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 3.69 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.96 (2H, s),
7.53 (2H, d, J=7.5 Hz), 8.13 (2H, d, J=7.5 Hz).

- 参考例 160 tert-ブチル [3-(2-シアノ-4-ピリジル)-2-オキソ-1-イミダゾ
15 リジニル]アセテート



- tert-ブチル [2-オキソ-3-(4-ピリジル)-1-イミダゾリジニル]アセテート
N-オキシド (1.6 g, 5.6 mmol) をニトロエタン (50 ml) に溶解し、これにトリ
メチルシリルシアニド (1.1 g, 11.5 mmol) と N,N-ジメチルカルバモイルクロ
20 リド (1.0 g, 9.3 mmol) を加えて、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を留去した後、
残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘ
キサン (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンよ
り再結晶して標記化合物 (0.93 g, 54 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 139.0-140.1 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.70 (2H, m), 3.89 (2H, m), 3.98 (2H, s), 7.61 (1H, dd, $J=2.3, 5.7$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

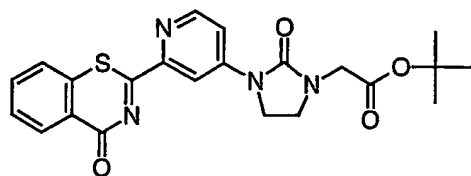
IR: 2978, 2935, 2235, 1718, 1591, 1477, 1437, 1392, 1280, 1234, 1155 cm^{-1} .

5

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ として 計算値 C, 59.59; H, 6.00; N, 18.53

実測値 C, 59.39; H, 6.00; N, 18.58

実施例 3 2 3 tert-ブチル [2-オキソ-3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジ
10 ン-2-イル)-4-ピリジル]-1-イミダゾリジニル] アセテート



tert-ブチル [3-(2-シアノ-4-ピリジル)-2-オキソ-1-イミダゾリジニル] アセ
テート (0.80 g, 2.6 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.33 g, 7.8 mmol) をト
ルエン (6 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて 8
15 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロ
マトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1, v/v) で溶出される画分を
集めて濃縮し、テトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.68
g, 58 %) を白色結晶として得た。

融点 192.3-194.0 $^{\circ}\text{C}$

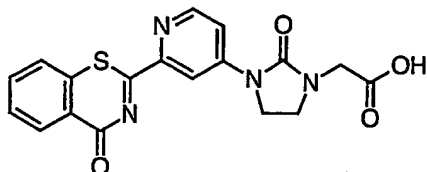
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.72 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.02 (2H, m),
7.60-7.69 (3H, m), 7.96 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 8.53-8.56 (3H, m).

IR: 2978, 2932, 1738, 1714, 1660, 1593, 1572, 1537, 1477, 1435, 1280,
1232, 1155 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 60.26; H, 5.06; N, 12.78

25 実測値 C, 60.29; H, 5.12; N, 12.58

実施例 3 2 4 [2-オキソ-3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]-1-イミダゾリジニル]酢酸



5 tert-ブチル [2-オキソ-3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]-1-イミダゾリジニル]アセテート (0.31 g, 0.70 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解し、0℃で 2 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をジエチルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.22 g, 81 %) を白色結晶として得た。

10 融点 271.0-273.0 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.63 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.01 (2H, s), 7.72-7.91 (4H, m), 8.35 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.57-8.61 (2H, m), 12.93 (1H, br s).

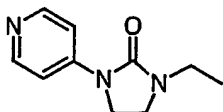
IR: 2899, 1738, 1711, 1622, 1591, 1525, 1487, 1444, 1288, 1195 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₈H₁₄N₄O₄S · 0.25H₂O として 計算値 C, 55.88; H, 3.78; N,

15 14.48

実測値 C, 56.10; H, 3.76; N, 14.35

参考例 1 6 1 1-エチル-3-(4-ピリジル)-2-イミダゾリジノン

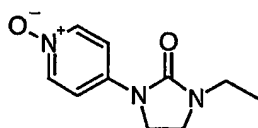


20 1-(4-ピリジル)-2-イミダゾリジノン (0.94 g, 5.7 mmol) と DMF (15 ml) の混合物に、水素化ナトリウム (60%油性: 0.25 g, 6.3 mmol) を 0℃において加えて、混合物を室温で 30 分間攪拌した。つづいて、反応混合物にヨードエタン (1.51 g, 9.6 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて、

酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をジイソプロピルエーテルを用いて結晶化して標記化合物 (0.71 g, 65 %) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.38 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.55
5 (2H, m), 3.80 (2H, m), 7.47 (2H, m), 8.44 (2H, m).

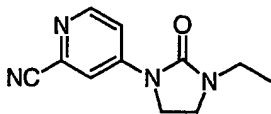
参考例 162 1-エチル-3-(4-ピリジル)-2-イミダゾリジノン N-オキシド



1-エチル-3-(4-ピリジル)-2-イミダゾリジノン (0.71 g, 3.7 mmol) と 3-クロロ過安息香酸 (77%含有, 1.67 g, 7.4 mmol) を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、
10 室温で 40 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-酢酸エチル (2:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.57 g, 73 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.38 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.56
15 (2H, m), 3.81 (2H, m), 7.54 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.13 (2H, d, J=7.6 Hz).

参考例 163 4-(3-エチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジンカルボニトリル

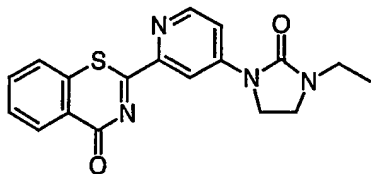


1-エチル-3-(4-ピリジル)-2-イミダゾリジノン N-オキシド (0.56 g, 2.7
20 mmol) をニトロエタン (20 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.55 g, 5.5 mmol) と N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.44 g, 4.1 mmol) を加えて、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (5:1,

v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、テトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.17 g, 29 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.40 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.60 (2H, m), 3.82 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J=2.0, 5.7$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=5.7$ Hz).

実施例 3 2 5 2-[4-(3-エチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



10 4-(3-エチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-2-ピリジンカルボニトリル (0.16 g, 0.76 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.42 g, 2.5 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて 9 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出される画分を集めて濃縮し、テトラヒドロフ
 15 ラン-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.14 g, 51 %) を白色結晶として得た。
 融点 211.5-213.0 °C

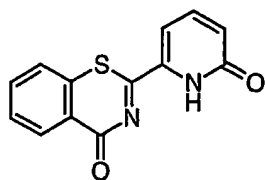
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.40 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.60 (2H, m), 3.97 (2H, m), 7.60-7.71 (3H, m), 7.93 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.52-8.58 (3H, m).

20 IR: 3495, 2976, 1707, 1653, 1591, 1527, 1479, 1437, 1273, 991 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 61.35; H, 4.58; N, 15.90

実測値 C, 61.30; H, 4.71; N, 15.84

実施例 3 2 6 2-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン
 25 ン-4-オン



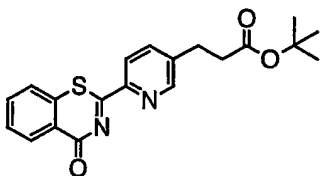
2-(6-(ベンジルオキシ)-2-ピリジル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン (0.15 g, 0.43 mmol) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解し、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をクロロホルム-ヘキサンより再結晶して標記化合物
5 (0.07 g, 69 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 214.2-215.3 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.89 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.22 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=8.1 Hz), 9.85 (1H, br s).
IR: 3437, 1666, 1645, 1606, 1523, 1440, 1298, 806 cm⁻¹.

10 元素分析値 C₁₃H₈N₂O₂S として 計算値 C, 60.93; H, 3.15; N, 10.93
実測値 C, 60.72; H, 3.07; N, 10.80

実施例 3 2 7 tert-ブチル 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピリジル]プロパノエート



15

tert-ブチル 3-(6-シアノ-3-ピリジル)プロパノエート (0.46 g, 1.97 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.50 g, 2.96 mmol) をトルエン (30 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.55 ml, 3.94 mmol) を加えて 18 時間還流した。溶媒を留去し、残留物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.71 g, 98 %) を白色結
20 晶として得た。

融点 160.0-161.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 2.62 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.03 (2H, t,

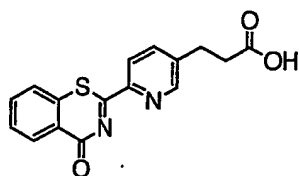
355

J=7.4 Hz), 7.59-7.68 (3H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 8.47 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.53-8.56 (1H, m), 8.60 (1H, d, J=1.7 Hz).

IR (KBr): 1722, 1658, 1591, 1572, 1531, 1435, 1363, 1307, 1282, 1159, 1097, 1024, 935, 852, 748 cm⁻¹.

- 5 元素分析値 C₂₀H₂₀N₂O₃S として 計算値 C, 65.20; H, 5.47; N, 7.60
実測値 C, 65.17; H, 5.55; N, 7.54

実施例 3 2 8 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピリジル]プロピオン酸



10

tert-ブチル 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (0.21 g, 0.56 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解して、室温で0.5時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを加え、生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.12 g, 68 %) を白色結晶として

15

融点 232.2-232.4 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.67 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.97 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.72 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.80-7.86 (1H, m), 7.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.97-8.00 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.71 (1H, d, J=1.6 Hz), 12.2 (1H, br s).

20

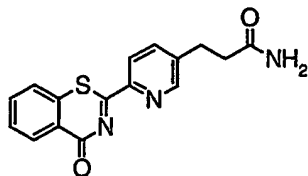
IR (KBr): 3514, 3024, 2706, 1712, 1699, 1635, 1568, 1518, 1460, 1442, 1311, 1294, 1228, 1178, 1157, 1134, 1103, 1028, 947, 852, 752 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₂N₂O₃S として 計算値 C, 61.53; H, 3.87; N, 8.97

実測値 C, 61.41; H, 3.66; N, 8.87

25

実施例 3 2 9 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピリジル]プロパンアミド



- 5 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピリジル]プロピオン酸
(0.31 g, 1.00 mmol)、イソブチルククロホルメート (0.22 ml, 1.50 mmol)
とトリエチルアミン (0.22 ml, 1.50 mmol)を THF (10 ml) に溶解し、氷冷下で
1時間攪拌した。反応液に 25 % アンモニア水を加えて氷冷下で 0.5 時間攪拌
して生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.17 g, 55 %)を白
色結晶として得た。

- 10 融点 247.5-247.8 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.47 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.83
(1H, br s), 7.33 (1H, br s), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.90-
7.96 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.67 (1H,
d, J=1.8 Hz).

- 15 IR(KBr): 3393, 3179, 1682, 1647, 1570, 1527, 1439, 1307, 1286, 1244,
1203,

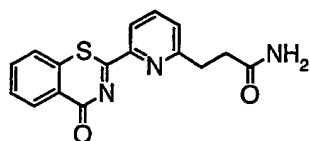
1286, 1244, 1203, 1128, 1099, 1068, 1032, 966, 945, 850, 756 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₃N₃O₂S として 計算値 C, 61.72; H, 4.21; N, 13.50

実測値 C, 61.64; H, 4.05; N, 13.23

20

実施例 3 3 0 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパンアミド



3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸
(0.31 g, 1.00 mmol)、イソブチルククロホルメート (0.22 ml, 1.50 mmol)
とトリエチルアミン (0.22 ml, 1.50 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、氷冷下で
1 時間攪拌した。反応液に 25 % アンモニア水を加えて氷冷下で 0.5 時間攪拌
5 して生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.20 g, 65 %) を白
色結晶として得た。

融点 236.3-236.5 °C

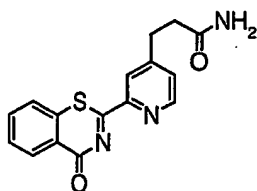
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.62 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.11 (2H, t, J=7.7 Hz), 6.84
(1H, br s), 7.40 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.73-7.75 (1H, m),
10 7.84-7.86 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.00 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.18
(1H, d, J=7.7 Hz), 8.34-8.37 (1H, m).

IR (KBr): 3385, 3200, 1651, 1628, 1570, 1537, 1440, 1298, 1126, 1095,
1064, 1028, 995, 815, 548 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₃N₃O₂S として 計算値 C, 61.72; H, 4.21; N, 13.50

15 実測値 C, 61.42; H, 4.02; N, 13.28

実施例 3 3 1 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロ
ロパンアミド



20 3-[6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸
(0.31 g, 1.00 mmol)、イソブチルククロホルメート (0.22 ml, 1.50 mmol)
とトリエチルアミン (0.22 ml, 1.50 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、氷冷下で
1 時間攪拌した。反応液に 25 % アンモニア水を加えて氷冷下で 0.5 時間攪拌
して生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.15 g, 49 %) を白
25 色結晶として得た。

融点 237.0-239.7 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.48 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.4 Hz), 6.83 (1H, br s), 7.36 (1H, br s), 7.61-7.62 (1H, m), 7.73 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.84 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.84 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.92 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.23 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=4.9 Hz).

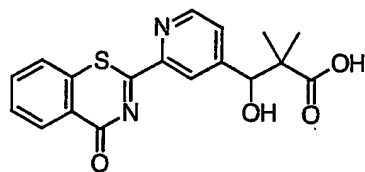
IR (KBr): 3404, 3300, 3200, 1662, 1599, 1572, 1537, 1439, 1408, 1304, 1280,

1230, 1165, 1095, 1068, 1030, 999, 835, 742 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₆H₁₃N₃O₂S として 計算値 C, 61.72; H, 4.21; N, 13.50

10 実測値 C, 61.66; H, 4.26; N, 13.48

実施例 3 3 2 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-[2-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル] プロピオン酸



15 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-[2-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル] プロピオン酸 2-(トリメチルシリル) エチル (0.11 g, 0.24 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1.0M テトラヒドロフラン溶液 (0.58 ml, 0.58 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、トリフルオロ酢酸 (1.5 ml) を加えて室温で 20 13 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを加えて析出した個体をろ取し、エタノール-ヘキサンより再結晶して標記化合物 (0.044 g, 51 %) を白色結晶として得た。

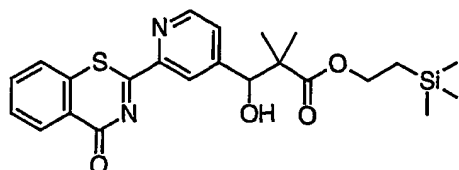
融点 235.3-235.8 °C

IR: 3358, 3073, 1714, 1693, 1682, 1591, 1631, 1523, 1467 cm⁻¹.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.96 (3H, s), 1.09 (3H, s), 4.99 (1H, d, J=4.3 Hz),

5.99 (1H, d, J=4.3Hz), 7.65 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.74 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.84 (1H, t, J=7.0Hz), 7.92 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.74 (1H, d, J=4.9 Hz).

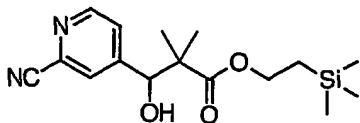
- 5 参考例 164 2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸 2-(トリメチルシリル)エチル



- 2,2-ジメチル-3-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 2-(トリメチルシリル)エチル (0.53 g, 1.7 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.44 g, 2.6 mmol) をトルエン (2 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.41 ml, 3.0 mmol) を加えて 50 時間加熱還流した。反応液をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.12 g, 16 %) を白色結晶として得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.05 (9H, s), 1.02 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.19 (3H, s), 3.65 (1H, d, J=4.4 Hz), 4.25 (2H, m), 5.01 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.57-7.70 (4H, m), 8.45 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.70 (1H, d, J=4.7 Hz).

- 参考例 165 2,2-ジメチル-3-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 2-(トリメチルシリル)エチル

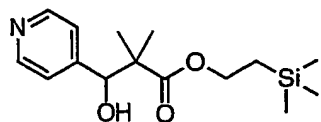


20

- 2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)プロピオン酸 2-(トリメチルシリル)エチル (0.60 g, 2.0 mmol) を酢酸エチル (4 ml) に溶解し、これに 3-クロロ過安息香酸 (約 77%, 0.50 g, 2.2 mmol) を加えて室温で 16 時間攪拌した。

- 反応液をシリカゲル (35 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮した。残留物をアセトニトリル (4 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.39 g, 3.9 mmol) と N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.38 g, 3.5 mmol) を加えて室温で 50 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.54 g, 85 %) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.05 (9H, s), 0.97 (2H, m), 0.98 (3H, s), 1.16 (3H, s), 4.16 (2H, m), 5.01 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.4 Hz).

- 参考例 166 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル) プロピオン酸 2-(トリメチルシリル) エチル



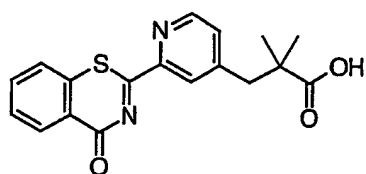
- ジイソプロピルアミン (2.3 g, 22.4 mmol) をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解し、氷冷下 n-ブチルリチウムの 1.6M ヘキサン溶液 (14.0 ml, 22.4 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。反応液を -78 °C に冷却し、イソ酪酸 2-(トリメチルシリル) エチル (4.0 g, 21.2 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を滴下し、45 分間攪拌した。続いて 4-ピリジンカルバルデヒド (2.5 g, 23.3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加えて -78 °C から室温まで昇温しながら 2.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (100 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分

を集めて濃縮し、標記化合物 (3.2 g, 51 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.05 (9H, s), 1.00 (2H, m), 1.12 (3H, s), 1.14 (3H, s), 3.60 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.21 (2H, m), 4.86 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.55 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

5

実施例 3 3 3 2, 2-ジメチル-3-[2-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル] プロピオン酸



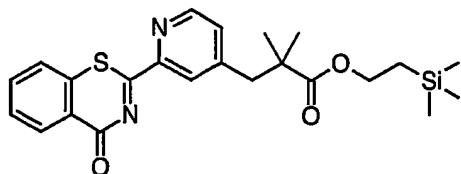
- 2, 2-ジメチル-3-[2-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]
 10 プロピオン酸 2-(トリメチルシリル) エチル (0.41 g, 0.93 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1.0M テトラヒドロフラン溶液 (2.2 ml, 2.2 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、トリフルオロ酢酸 (1.5 ml) を加えて室温で 13 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを加えて析出した個体をろ取し、エタノール-ヘ
 15 キサンより再結晶して標記化合物 (0.10 g, 32 %) を白色結晶として得た。

融点 212.3-212.9 °C

IR: 3514, 3056, 1714, 1620, 1520, 1470, 1318 cm^{-1} .

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (6H, s), 3.00 (2H, s), 7.54 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.76 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.84 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.92 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 12.52 (1H, br s).
 20

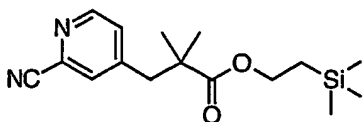
参考例 1 6 7 2, 2-ジメチル-3-[2-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル] プロピオン酸 2-(トリメチルシリル) エチル



2, 2-ジメチル-3-(2-シアノ-4-ピリジル) プロピオン酸 2-(トリメチルシリル) エチル (0.68 g, 2.2 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.60 g, 3.6 mmol) をトルエン (2.5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.56 ml, 4.0 mmol) を加えて
 5 16 時間加熱還流した。反応液をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.52 g, 53 %) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.03 (9H, s), 0.99 (2H, m), 1.23 (6H, s), 2.98 (2H, s), 4.18 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.60-7.71 (3H, m), 8.35 (1H, s),
 10 8.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.61 (1H, d, J=4.9 Hz).

参考例 168 2, 2-ジメチル-3-(2-シアノ-4-ピリジル) プロピオン酸 2-(トリメチルシリル) エチル

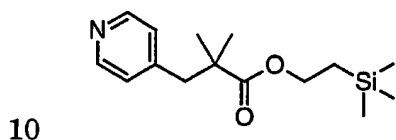


2, 2-ジメチル-3-(4-ピリジル) プロピオン酸 2-(トリメチルシリル) エチル (0.77 g, 2.8 mmol) を酢酸エチル (4 ml) に溶解し、これに 3-クロロ過安息香酸 (約 77%, 0.68 g, 3.0 mmol) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液をシリカゲル (35 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-エタノール (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮した。残留物をアセトニトリル
 20 (6 ml) に溶解し、これにトリメチルシリルシアニド (0.49 g, 4.9 mmol) と N,N-ジメチルカルバモイルクロリド (0.45 g, 4.2 mmol) を加えて室温で 14 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、

溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.69 g, 91 %) を得た。

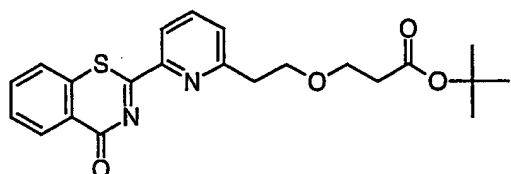
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.05 (9H, s), 0.97 (2H, m), 1.20 (6H, s), 2.90 (2H, s),
5 4.16 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.50 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=5.0 Hz).

参考例 169 2,2-ジメチル-3-(4-ピリジル)プロピオン酸 2-(トリメチルシリル)エチル



4-ピリジンメタノール (1.0 g, 9.2 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (1.5 ml, 10.9 mmol) とメタンスルホンクロリド (0.75 ml, 9.7 mmol) を順次加えて 1 時間攪拌し、系中でメシレートを調製した。一方、ジイソプロピルアミン (0.89 g, 8.8 mmol) をテトラヒドロフ
15 ラン (10 ml) に溶解し、氷冷下 n-ブチルリチウムの 1.6M ヘキサン溶液 (5.5 ml, 8.8 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。反応液を -78 °C に冷却し、イソ酪酸 2-(トリメチルシリル)エチル (1.6 g, 8.3 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。続いて先に調製したメシレートのテトラヒ
20 ドロフラン (10 ml) 溶液を -78 °C で滴下し、室温まで昇温しながら 3 時間攪拌した。反応液をろ過して不溶物を除去した後、ろ液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.77 g, 30 %) を無色油状物として得た。
25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.03 (9H, s), 0.93 (2H, m), 1.18 (6H, s), 2.84 (2H, s), 4.15 (2H, m), 7.06 (2H, d, J=6.0 Hz), 8.48 (2H, d, J=6.0 Hz).

実施例 3 3 4 tert-ブチル 3-[2-(6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル)エトキシ]プロパノエート



5

tert-ブチル 3-[(2-シアノ-6-ピリジル)]エトキシプロパノエート (2.76 g, 10 mmol) とチオサリチル酸メチル (2.02 g, 12 mmol) をトルエン (25 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.81 ml, 13 mmol) を加えて窒素気流中 20 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出される画分から標記化合物 (1.55 g, 38 %) を結晶として得た。

10

融点 67.7-68.5 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 2.48 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.16 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.74 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J=0.7, 7.9 Hz), 7.52-7.66 (3H, m), 7.79 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.36 (1H, dd, J=0.7, 7.9 Hz), 8.54 (1H, dd, J=1.2, 7.5 Hz).

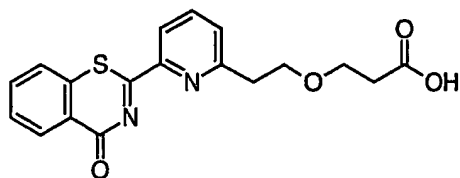
15

IR (KBr): 1728, 1663, 1591, 1572, 1535, 1439, 1366, 1298, 1258, 1159, 1113, 1098, 995 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₂H₂₄N₂O₄S · 0.2 H₂O として 計算値 C, 63.50; H, 5.91; N, 6.73

20 実測値 C, 64.06; H, 5.86; N, 6.64

実施例 3 3 5 3-[2-(6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル)エトキシ]プロピオン酸



- tert-ブチル 3-[2-(6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジ
ル)エトキシ]プロパノエート (0.41 g, 1.0 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5
ml) の混合物を 0℃ で 2 時間かき混ぜた。減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチ
ル-ヘキサンから再結晶し、標記化合物 (0.30 g, 85 %) を得た。

融点 236.6-236.7 °C

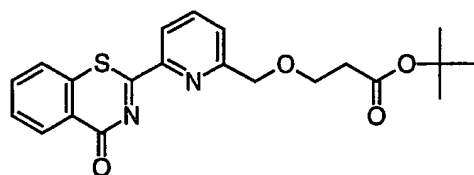
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.42 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.09 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.64
(2H, t, J=6.3 Hz), 3.84 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.47-7.89 (5H, m), 8.17 (1H,
d, J=7.7 Hz), 8.33 (1H, dd, J=1.3, 7.9 Hz), 12.10 (1H, br).

- 10 IR (KBr): 3059, 1713, 1655, 1572, 1534, 1443, 1397, 1306, 1238, 1115,
1084, 1059, 1032, 995, 924 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₈H₁₆N₂O₄S として 計算値 C, 60.66; H, 4.53; N, 7.86

実測値 C, 60.22; H, 4.50; N, 7.66

- 15 実施例 336 tert-ブチル 3-[(6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イ
ル)-2-ピリジル)メトキシ]プロパノエート



- tert-ブチル 3-[(2-シアノ-6-ピリジル)]メトキシプロパノエート (2.62 g,
10 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.85 g, 11 mmol) をトルエン (30 ml) に
20 溶解し、トリエチルアミン (1.70 ml, 12 mmol) を加えて窒素気流中 15 時間加
熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
に付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出される画分から標記化合物
(2.92 g, 71 %) を得、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶した。

融点 84.7-84.9 °C

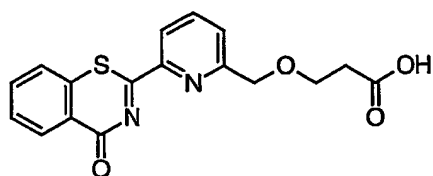
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.51 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.77 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.64 (2, s), 7.42-7.61 (4H, m), 7.78 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.38 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

5 IR (KBr): 1730, 1667, 1574, 1537, 1441, 1368, 1163, 1096, 1065, 1030, 995, 846, 802, 750 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 63.30; H, 5.56; N, 7.03

実測値 C, 63.15; H, 5.44; N, 7.28

10 実施例 337 3-[(6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル)メトキシ]プロピオン酸



tert-ブチル 3-[2-(6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル)メトキシ]プロパノエート (2.80 g, 6.8 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (15 ml) の混合物を 0°C で 3 時間かき混ぜた。減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、標記化合物 (1.78 g, 74 %) を得た。エタノールから再結晶して、プリズム晶 (1.66 g, 69 %) を得た。

融点 176.6-176.7 °C

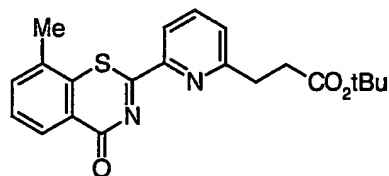
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.79 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.68 (2H, s), 7.59-7.77 (3H, m), 7.89 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.08 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J=1.1, 7.8$ Hz)

IR (KBr): 3063, 1738, 1647, 1590, 1570, 1526, 1477, 1437, 1304, 1273, 1194, 1121, 1103, 1063, 1046, 995, 866, 802 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ として 計算値 C, 59.64; H, 4.12; N, 8.18

25 実測値 C, 59.60; H, 3.82; N, 8.07

実施例 3 3 8 tert-ブチル 3-[6-(8-メチル-4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル]プロパノエート



3-メチルチオサリチル酸 (2.52 g, 15 mmol) 及び tert-ブチル 3-(6-シアノ-2-ピリジル)プロパノエート (2.32 g, 10 mmol) をピリジン (30 ml) 中、窒素気流下 20 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲル (100 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) の溶出部から標記化合物 (2.79 g, 73 %) を得、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶した。

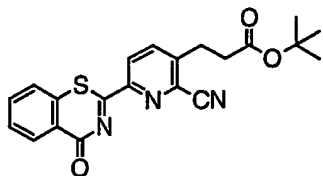
10 融点 109.9-110.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 2.61 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.21 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.42 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.44-7.53 (2H, m), 7.80 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.43 (1H, dd, J=2.6, 6.8 Hz). IR (KBr): 2976, 1728, 1661, 1537, 1454, 1366, 1308, 1152, 1098, 993, 912, 847, 814 cm⁻¹.

15 元素分析値 C₂₁H₂₂N₂O₃S として 計算値 C, 65.95; H, 5.80; N, 7.32

実測値 C, 65.96; H, 5.71; N, 7.24

実施例 3 3 9 tert-ブチル 3-[2-シアノ-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピリジル]プロパノエート



tert-ブチル 3-(2,6-ジシアノ-3-ピリジル)プロパノエート (0.31 g, 1.20 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.40 g, 2.40 mmol) をトルエン (30 ml) に溶

解し、トリエチルアミン (0.75 ml, 5.41 mmol) を加えて 18 時間還流した。溶媒を留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルで洗浄して標記化合物 (0.12 g, 25 %) を白色アモルファス状固体として得た。

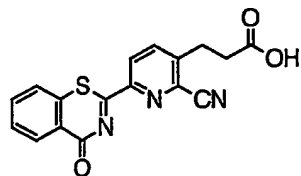
融点 196.3-196.8 °C

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 2.73 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.25 (2H, t, J=7.1 Hz), 7.64-7.75 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.55 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.65 (1H, d, J=8.2 Hz).

IR (KBr): 2233, 1712, 1651, 1570, 1529, 1444, 1369, 1348, 1300, 1267, 1161, 1138, 1084, 1064, 979, 856, 750 cm⁻¹.

10

実施例 340 3-[2-シアノ-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピリジル]プロピオン酸



tert-ブチル 3-[2-シアノ-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-3-ピ
15 リジル]プロパノエート (0.06 g, 0.15 mmol) をトリフルオロ酢酸 (3 ml) に溶解して、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを加え、生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.037 g, 74 %) を白色結晶として得た。

融点 283.8 °C (分解)

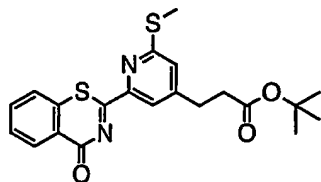
20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.78 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.15 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.35-8.38 (1H, m), 8.54 (1H, d, J=8.3 Hz), 12.3 (1H, br s).

IR (KBr): 3078, 1732, 1620, 1614, 1591, 1568, 1518, 1442, 1429, 1315, 1271, 1207, 1161, 1130, 1109, 1032, 989, 862, 752 cm⁻¹.

25 Fab Mass (M+1)=338.1 (理論値)=338.1

369

実施例 3 4 1 tert-ブチル 3-[2-(メチルチオ)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート



tert-ブチル 3-[2-シアノ-6-(メチルチオ)-4-ピリジル]プロパノエート (0.70 g, 2.50 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.84 g, 5.00 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.40 ml, 10.0 mmol) を加えて 18 時間還流した。溶媒を留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.59 g, 57 %) を淡黄色結晶として得た。

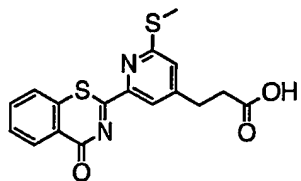
融点 125.5-126.5 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 2.60 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.71 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.28 (1H, s), 7.60-7.70 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.54-8.57 (1H, m).

IR (KBr): 2974, 1726, 1660, 1593, 1572, 1537, 1439, 1392, 1365, 1294, 1257, 1234, 1149, 1095, 1030, 864, 746 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₁H₂₂N₂O₃S₂ として 計算値 C, 60.84; H, 5.35; N, 6.76
実測値 C, 60.56; H, 5.43; N, 6.52

実施例 3 4 2 3-[2-(メチルチオ)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸



20

tert-ブチル 3-[2-(メチルチオ)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート (0.12 g, 0.29 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解して、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを

370

加え、生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.09 g, 87 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 235.5-236.5 °C

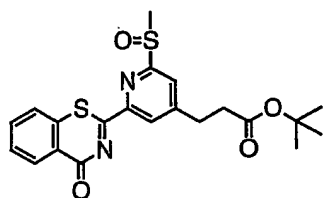
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.66 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.67 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.56 (1H, s), 7.70-7.75 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.92-7.96 (2H, m), 8.34-8.37 (1H, m), 12.2 (1H, br s).

IR (KBr): 3067, 1732, 1637, 1595, 1574, 1537, 1431, 1307, 1277, 1234, 1190, 1180, 1163, 1101, 1016, 891, 866, 740 cm⁻¹

元素分析値 C₁₇H₁₄N₂O₃S₂として 計算値 C, 56.96; H, 3.94; N, 7.82

10 実測値 C, 56.77; H, 3.89; N, 7.64

実施例 343 tert-ブチル 3-[2-(メチルスルフィニル)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート



15 tert-ブチル 3-[2-(メチルチオ)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート (0.22 g, 0.53 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに 3-クロロ過安息香酸 (77 % 含有, 0.12 g, 0.53 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.17 g, 86 %) を白色結晶として得た。

融点 219.5-220.0 °C

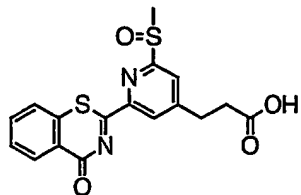
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 2.70 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.97 (3H, s), 3.13 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.59-7.72 (3H, m), 8.12 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.47 (1H, d, J=1.1 Hz), 8.55-8.58 (1H, m).

25 IR (KBr): 2976, 1722, 1662, 1589, 1572, 1537, 1439, 1367, 1292, 1147, 1095, 1062, 1030, 738 cm⁻¹.

371

元素分析値 $C_{21}H_{22}N_2O_4S_2 \cdot 0.25H_2O$ として 計算値 C, 57.98; H, 5.21; N, 6.44
 実測値 C, 58.08; H, 5.15; N, 6.25

実施例 3 4 4 3-[2-(メチルスルフィニル)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジ
 5 ン-2-イル)-4-ピリジル] プロピオン酸



tert-ブチル 3-[2-(メチルスルフィニル)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジ
 ン-2-イル)-4-ピリジル] プロパノエート (0.12 g, 0.28 mmol) をトリフルオロ
 酢酸 (5 ml) に溶解して、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエ
 10 ーテルを加え、生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.095 g,
 91 %) を白色結晶として得た。

融点 265.5-266.0 °C

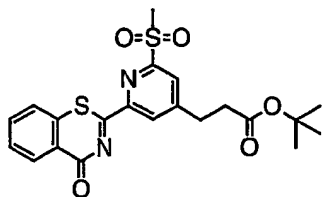
1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.74 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.93 (3H, s), 3.13 (2H, t,
 $J=7.2$ Hz), 7.75-7.78 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=7.4$ Hz),
 15 8.12 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 8.34-8.39 (1H, m), 12.3 (1H, br s).

IR (KBr): 2955, 1722, 1657, 1589, 1570, 1537, 1439, 1413, 1340, 1294,
 1221, 1176, 1155, 1126, 1097, 1068, 1018, 993, 877, 750 cm^{-1} .

元素分析値 $C_{17}H_{14}N_2O_4S_2$ として 計算値 C, 54.53; H, 3.77; N, 7.48
 実測値 C, 54.38; H, 3.98; N, 7.28

20

実施例 3 4 5 tert-ブチル 3-[2-(メチルスルホニル)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベ
 ンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル] プロパノエート



tert-ブチル 3-[2-(メチルチオ)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート (0.20 g, 0.48 mmol) をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これに 3-クロロ過安息香酸 (77 % 含有, 0.22 g, 0.97 mmol) のクロロホルム (10 ml) 溶液を滴下して加えて室温で 3 時間攪拌した。溶媒を
5 留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルより再結晶して標記化合物 (0.060 g, 28 %) を白色結晶として得た。

融点 223.0 °C (分解)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 2.70 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.15 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.37 (3H, s), 7.62-7.74 (3H, m), 8.16 (1H, d, J=0.8 Hz),
10 8.55-8.59 (1H, m), 8.63 (1H, d, J=0.8 Hz).

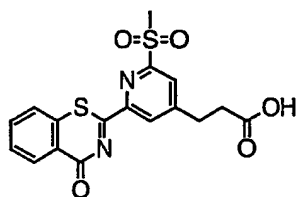
IR (KBr): 2976, 1720, 1664, 1591, 1570, 1535, 1439, 1367, 1306, 1292, 1234, 1149, 1128, 1095, 1066, 1030, 960, 748 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₁H₂₂N₂O₅S₂ として 計算値 C, 56.48; H, 4.97; N, 6.27

実測値 C, 56.30; H, 5.00; N, 6.18

15

実施例 346 3-[2-(メチルスルホニル)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸



tert-ブチル 3-[2-(メチルスルホニル)-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート (0.20 g, 0.45 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解して、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテルを加え、生じた沈殿物をエタノールより再結晶して標記化合物 (0.11 g, 63 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 305.5-306.0 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.75 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.15 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.45 (3H, s), 7.76-7.79 (1H, m), 7.84-7.89 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=7.6 Hz),
25

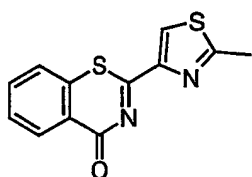
373

8.28 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.37-8.40 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=0.9 Hz), 12.2 (1H, br s).

IR(KBr): 3069, 1741, 1630, 1591, 1568, 1533, 1462, 1439, 1423, 1400, 1305, 1238, 1170, 1155, 1130, 1101, 1066, 1030, 1010, 906, 756 cm^{-1} .

- 5 元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ として 計算値 C, 52.30; H, 3.61; N, 7.17
実測値 C, 52.16; H, 3.72; N, 6.98

実施例 3 4 7 2-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



10

2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボニトリル (0.46 g, 3.7 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.26 g, 7.4 mmol) をトルエン (6 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.0 ml, 21.5 mmol) を加えて 15 時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取し、エタノールより再結晶して標記化合物 (0.75 g, 78 %) を白色結晶として
15 得た。

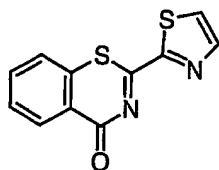
融点 219.0-220.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.83 (3H, s), 7.55-7.70 (3H, m), 8.44 (1H, s), 8.55 (1H, m).

IR(KBr): 3098, 1645, 1574, 1531, 1288, 1159, 740 cm^{-1} .

- 20 元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として 計算値 C, 55.36; H, 3.10; N, 10.76
実測値 C, 55.53; H, 3.25; N, 10.71

実施例 3 4 8 2-(1,3-チアゾール-2-イル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



- 1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル (0.32 g, 2.9 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.98 g, 5.8 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて 2 時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ取し、
5 ジイソプロピルエーテル-エタノールより再結晶して標記化合物 (0.51 g, 70 %) を黄色結晶として得た。

融点 229.1-229.8 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.60 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=7.8 Hz).

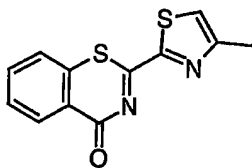
- 10 IR (KBr): 3126, 1666, 1655, 1535, 1292, 866, 736 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₁H₆N₂OS₂として 計算値 C, 53.64; H, 2.46; N, 11.37

実測値 C, 53.51; H, 2.35; N, 11.21

実施例 349 2-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4H-1,3-ベンゾチアジン-

- 15 4-オン



- 4-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボニトリル (0.27 g, 2.2 mmol) とチオサリチル酸メチル (0.75 g, 4.4 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて 6 時間加熱還流した。放冷後、沈殿物をろ
20 取し、エタノールより再結晶して標記化合物 (0.28 g, 49 %) を黄色結晶として得た。

融点 209.6-210.7 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.58 (3H, s), 7.30 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=7.6 Hz),

375

7.60-7.71 (2H, m), 8.54 (1H, dd, $J=0.7, 7.6$ Hz).

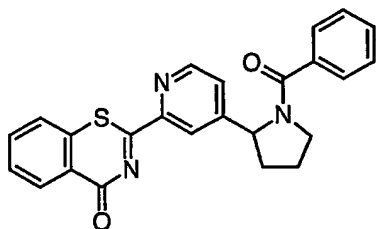
IR (KBr): 3098, 1658, 1525, 1504, 1286, 738 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}_2$ として 計算値 C, 55.39; H, 3.10; N, 10.76

実測値 C, 55.23; H, 3.11; N, 10.55

5

実施例 350 2-[4-(1-ベンゾイル-2-ピロリジニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン



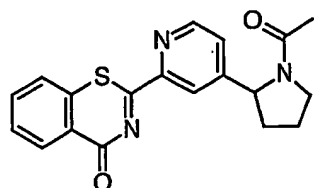
4-(1-ベンゾイル-2-ピロリジニル)-2-ピリジンカルボニトリル (0.42 g, 1.5 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.03 g, 6.1 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて14時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、標記化合物 (0.52 g, 82 %) を非晶質結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95-2.02 (3H, m), 2.40 (0.16H, m), 2.56 (0.83H, m), 3.72 (0.83H, m), 3.83-3.91 (1H, m), 4.04 (0.16H, m), 5.01 (0.16H, m), 5.32 (0.83H, m), 7.15 (0.83H, s), 7.30 (0.16H, s), 7.43-7.51 (3H, m), 7.60-7.71 (5H, m), 8.14 (0.16H, m), 8.49 (0.83H, s), 8.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=4.8$ Hz).

IR (KBr): 3057, 2974, 2876, 1658, 1631, 1572, 1537, 1408, 1294, 1095 cm^{-1} .
 元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 68.96; H, 4.70; N, 10.05
 実測値 C, 68.71; H, 4.79; N, 9.71

実施例 351 2-[4-(1-アセチル-2-ピロリジニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン

25



- 4-(1-アセチル-2-ピロリジニル)-2-ピリジンカルボニトリル (0.32 g, 1.5 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.02 g, 6.0 mmol) をトルエン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.0 ml, 14.3 mmol) を加えて 24 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (8:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ジエチルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.25 g, 48 %) を白色結晶として得た。

融点 206.2-207.4 °C

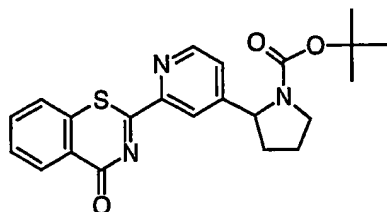
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (1H, s), 1.84-2.07 (3H, m), 2.17 (2H, s), 2.39 (0.67H, m), 2.50 (0.33H, m), 3.67 (0.67H, m), 3.77-3.85 (1.33H, m), 5.03 (0.33H, m), 5.18 (0.67H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.60-7.71 (3H, m), 8.33 (0.67H, s), 8.45 (0.33H, s), 8.53-8.56 (1H, m), 8.64 (0.67H, d, $J=4.9$ Hz), 8.72 (0.33H, d, $J=4.9$ Hz).

- 15 IR (KBr): 3437, 2974, 2876, 1651, 1570, 1535, 1439, 1415, 1296, 1282, 1095 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として 計算値 C, 64.94; H, 4.88; N, 11.96

実測値 C, 64.64; H, 4.98; N, 11.81

- 20 実施例 352 tert-ブチル 2-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]-1-ピロリジンカルボキシレート



- tert-ブチル 2-(2-シアノ-4-ピリジル)-1-ピロリジンカルボキシレート (1.6 g, 6.0 mmol) とチオサリチル酸メチル (3.0 g, 18.3 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (5.0 ml, 35.8 mmol) を加えて18時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (1.5 g, 63 %) を白色結晶として得た。

融点 194.8-195.8 °C

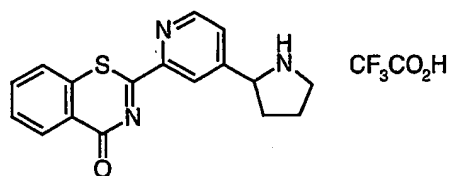
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19 (5.4H, s), 1.46 (3.6H, s), 1.80-1.96 (3H, m), 2.41 (1H, m), 3.59 (0.4H, m), 3.67 (1.6H, m), 4.85 (0.6H, m), 4.96 (0.4H, m), 7.36 (1H, m), 7.61-7.71 (3H, m), 8.40 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.65 (1H, d, J=4.6 Hz).

IR (KBr): 2974, 1693, 1666, 1537, 1392, 1165 cm⁻¹.

元素分析値 C₂₂H₂₃N₃O₃S として 計算値 C, 64.53; H, 5.66; N, 10.26

- 15 実測値 C, 64.48; H, 5.64; N, 10.13

実施例 353 2-[4-(2-ピロリジニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩



- 20 tert-ブチル 2-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]-1-ピロリジンカルボキシレート (0.35 g, 0.85 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解し、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をジイソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して標記化合物 (0.31 g, 85 %) を白色結晶として得た。

- 25 融点 187.5-189.0 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.97-2.21 (3H, m), 2.56 (1H, m), 3.33-3.50 (2H, m),

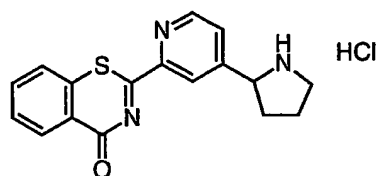
378

4.80 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.83-7.88 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.0 Hz),
8.37 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.52 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=4.9 Hz), 9.48 (2H,
br s).

IR (KBr): 2984, 2762, 1660, 1535, 1203, 1172, 1124, 827 cm^{-1} .

- 5 元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_3$ として 計算値 C, 53.90; H, 3.81; N, 9.92
実測値 C, 53.74; H, 3.91; N, 9.96

実施例 3 5 4 2-[4-(2-ピロリジニル)-2-ピリジル]-4H-1,3-ベンゾチアジン-4-
オン 塩酸塩



10

tert-ブチル 2-[2-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]-
1-ピロリジンカルボキシレート (0.40 g, 0.97 mmol) を酢酸エチル (25 ml) に
溶解し、これに 4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (8 ml) を室温において滴下して、
同温度で 30 分間攪拌した。沈殿物をろ取り、ジエチルエーテル-メタノールより

- 15 再結晶して標記化合物 (0.10 g, 31 %) を白色結晶として得た。

融点 219.4-221.4 $^{\circ}\text{C}$

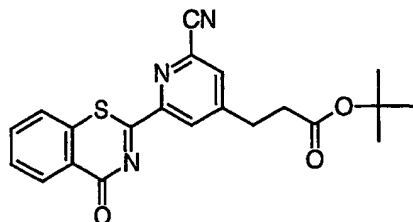
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.00-2.15 (3H, m), 2.52 (1H, m), 3.34-3.47 (2H, m),
4.77 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.93-7.96 (2H, m), 8.38 (1H,
m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=5.0 Hz), 9.49 (1H, br s), 10.27 (1H, br
s).

20

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として 計算値 C, 58.28; H, 4.75; N, 11.99
実測値 C, 58.18; H, 4.84; N, 11.94

実施例 3 5 5 tert-ブチル 3-[2-シアノ-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジ
ン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート

25



tert-ブチル 3-(2,6-ジシアノ-4-ピリジル)プロパノエート (1.4 g, 5.5 mmol) とチオサリチル酸メチル (1.7 g, 10.1 mmol) をトルエン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (5.0 ml, 35.8 mmol) を加えて3時間加熱還流した。

- 5 溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3, v/v) で溶出される画分を集めて濃縮し、ヘキサン-テトラヒドロフランより再結晶して標記化合物 (0.79 g, 36 %) を白色結晶として得た。

融点 189.9-190.7 °C

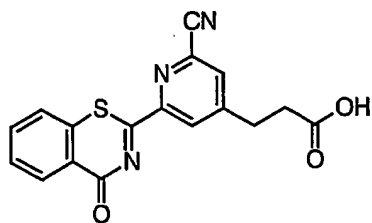
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.67 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.08 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.64-7.73 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.56 (1H, m), 8.61 (1H, d, $J=1.4$ Hz).

IR (KBr): 2978, 2932, 1724, 1664, 1572, 1537, 1294, 1151 cm^{-1} .

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ として 計算値 C, 64.10; H, 4.87; N, 10.68

- 15 実測値 C, 64.13; H, 5.10; N, 10.44

実施例 356 3-[2-シアノ-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロピオン酸



- 20 tert-ブチル 3-[2-シアノ-6-(4-オキソ-4H-1,3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル]プロパノエート (0.41 g, 1.05 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に

溶解し、0℃において2時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をメタノールより再結晶して標記化合物 (0.27 g, 76 %) を淡黄色結晶として得た。

融点 271.0-272.7℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.74 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.74
5 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.32 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.50 (1H, s), 12.29 (1H, br s).

IR (KBr): 3074, 1724, 1635, 1589, 1535, 1440, 1317, 1161, 887 cm⁻¹.

元素分析値 C₁₇H₁₁N₃O₃S · 0.25H₂O として 計算値 C, 59.73; H, 3.39; N, 12.29
実測値 C, 59.82; H, 3.69; N, 11.97

10

実験例 1

心筋細胞アポトーシス抑制作用

日本チャールスリバー社より購入した妊娠ウイスター・ラットより新生仔（生後1日以内のもの）を得、これをエーテル麻酔し、70%エタノールで消毒後、
15 ピンセットで心臓を摘出した。摘出した心臓を、リン酸緩衝生理食塩水（タカラ社製、T900）で洗浄後、手術用のハサミで細片化した。この組織片を、リン酸緩衝生理食塩水で4～5回洗浄し、大部分の血液由来の非心筋細胞を除去した。この新生仔10匹分の組織片に対し、5mlの酵素液〔リン酸緩衝液（PBS）（1ml）に、トリプシン（1.25mg）（ディフコ社製）およびコラゲナーゼ（0.25mg）（シグマ社製）を溶解したもの〕を加え、37℃に保ちながらスターラーで15分間攪拌した。これに、2.5mlの酵素液を追加し、さらに15分間攪拌し、この操作を2回繰り返した。続いて、10%牛胎仔血清（バイオウィカー社製）を含むMedium 199（ギブコ社製）を、酵素液の1/2量添加して酵素反応を停止させ、これをセルストレイナー（ファルコン社
25 製）で濾過後、400 x gで5分間遠心分離して細胞を集めた。

このように集めた新生仔10匹分の細胞を、50mlの10%牛胎仔血清を含むMedium 199に懸濁し、100mmシャーレ（イワキ社製）に10mlずつ播種し、5% CO₂、37℃に設定したCO₂インキュベーター中で1時間培養した。その後、細胞を回収してセルストレイナーで濾過後、400 x gで

5 分間遠心分離し、ラット新生仔由来の初代心筋細胞を集めた。

- 次に、ラット新生仔（10匹分）由来の初代心筋細胞を、2 ml の低張液〔水（1 L）に、 NH_4Cl （8.29 g）、 KHCO_3 （1.0 g）および EDTA/2Na（ethylenediaminetetraacetic acid disodium；同仁化学研究所製）（37 mg）を溶かしたもの〕に懸濁し、3 分間放置して赤血球を破碎した。これに 10 ml の 10 % 牛胎仔血清を含む Medium 199 を加え、400 x g で 5 分間遠心分離し、ラット新生仔由来初代心筋細胞を集めた。これを 10 % 牛胎仔血清を含む Medium 199 に懸濁してセルストレイナーで濾過した。得られた心筋細胞懸濁液の一部を取り、これに 0.3 % のトリパンブルーを添加し、軽く混合して心筋細胞数を血球計算板を用いて計数した。

- ラット新生仔由来初代心筋細胞を 3×10^6 個/ml となるように、10 % 牛胎仔血清を含む Medium 199 に懸濁し、96 穴プレートに 0.1 ml / well ずつ播種し、5 % CO_2 、37℃ に設定した CO_2 インキュベーター中で 1 日培養した。これをマイクロミキサー（大洋化学工業社製）で攪拌後、血清を含まない Medium 199 と 3 回交換して血清を除去し、被検化合物（参考例で得られた化合物 1～5）を加えてさらに 4 日間培養してアポトーシスを誘導した。その後、これに牛胎仔血清を 10 % となるように添加し、5 % CO_2 、37℃ に設定した CO_2 インキュベーター中でさらに約 17 時間培養した後、WST-8 [2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt] を発色基質とする細胞数計測キット（同仁化学研究所社製）を用いて生細胞数を測定することにより、心筋細胞アポトーシス抑制作用を調べた。

上記実験を独立して 3 回行った。

- 各実験の被検化合物の最小有効濃度の平均値（ $\pm \text{SD}$ ）を〔表 1〕に示す。化合物無添加群の測定値を 50 % 増加させる被検化合物の濃度を最小有効濃度とした。

〔表 1〕

実施例化合物番号		最小有効濃度 (μ M)
5	7	0. 0 2 1
	1 0	0. 0 2 3
	1 9	0. 0 2 5
	2 0	0. 0 3 8
	2 1	0. 0 3 0
10	2 8	0. 0 2 5
	2 9	0. 0 3 5
	3 0	0. 0 1 2
	3 7	0. 0 3 7
	3 8	0. 0 1 3
15	3 9	0. 0 3 7
	4 0	0. 0 4 4
	4 3	0. 0 5 3
	4 7	0. 0 1 7
	4 8	0. 0 4 3
20	4 9	0. 0 4 3
	5 0	0. 0 2 0
	5 1	0. 0 3 4
	5 2	0. 0 1 0
	5 3	0. 0 3 2
25	5 4	0. 0 3 7
	5 5	0. 0 1 6
	5 6	0. 0 3 9
	5 7	0. 0 3 3
	5 8	0. 0 9 1
	6 0	0. 0 1 9
	6 1	0. 0 1 0

383

	6 3	0. 0 4 6
	6 4	0. 0 5 2
	6 5	0. 0 4 5
	6 7	0. 0 3 1
5	6 8	0. 0 1 8
	7 0	0. 0 1 7
	7 3	0. 0 2 4
	7 5	0. 0 3 5
	7 6	0. 0 3 6
10	7 7	0. 0 3 9
	7 9	0. 0 6 1
	8 0	0. 0 3 5
	8 1	0. 0 1 2
	8 2	0. 0 1 1
15	8 3	0. 0 2 7
	8 5	0. 0 4 0
	9 9	0. 0 4 3
	1 0 0	0. 0 3 6
	1 0 2	0. 0 3 6
20	1 0 3	0. 0 4 2
	1 0 4	0. 0 1 9
	1 0 5	0. 0 2 8
	1 0 6	0. 0 5 2
	1 0 7	0. 0 1 2
25	1 1 1	0. 0 3 7
	1 1 2	0. 0 5 1
	1 1 3	0. 0 2 2
	1 1 5	0. 0 5 2
	1 2 6	0. 0 3 2

384

1 2 7	0. 0 4 0
1 2 8	0. 0 8 1
1 3 3	0. 0 6
1 3 4	0. 0 9 5

5

この結果より、実施例化合物は、心筋細胞アポトーシス抑制活性を有することがわかる。

製剤例 1

10 カプセル剤

- | | |
|----------------------|---------|
| (1) 実施例 4 5 で得られた化合物 | 3 0 m g |
| (2) ラクトース | 6 0 m g |
| (3) 微結晶セルロース | 9 m g |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 1 m g |

15 1 カプセル 1 0 0 m g

(1)、(2) と (3) および (4) の 1 / 2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

製剤例 2

- | | |
|----------------------|----------|
| (1) 実施例 4 5 で得られた化合物 | 3 0 m g |
| 20 (2) ラクトース | 4 8 m g |
| (3) コーンスターチ | 1 8 m g |
| (3) 微結晶セルロース | 3. 5 m g |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 0. 5 m g |

1 錠 1 0 0 m g

25 (1)、(2)、(3)、(4) の 2 / 3 および (5) の 1 / 2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

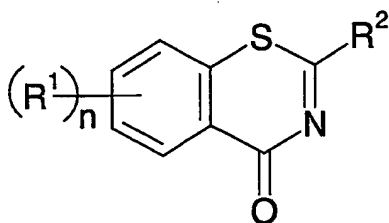
産業上の利用可能性

本発明により、安全で、優れた細胞死抑制作用、M I F 結合作用などを有する

心疾患、神経変性疾患、脳血管疾患、中枢神経感染症、外傷性疾患、脱髄疾患、骨・関節疾患、腎疾患、肝疾患、骨髄異形成疾患、エイズ、癌などの予防・治療剤として有用な新規 1, 3-ペンゾチアジノン誘導体が提供される。

請求の範囲

1. 式



- 5 〔式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルコキシ、アシルまたは置換基を有していてもよいアミノ、

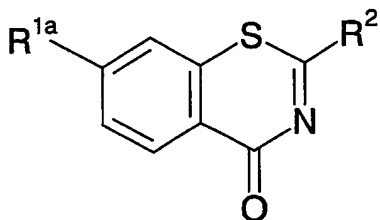
R^2 はそれぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、テトラ

- 10 ヒドロキノリルまたはチアゾリル、

n は1または2を示す。〕で表される化合物またはその塩。

2. R^2 がそれぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルまたはインドリルである請求項1記載の化合物。

- 15 3. 式



〔式中、 R^{1a} は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいアルキルまたはハロゲン化されていてもよいアルコキシ、 R^2 は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される請求項1記載の化合物。

- 20 4. R^1 がハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい

アルキル、置換基を有していてもよいアルコキシ、アシルまたは置換基を有していてもよいアミノである請求項 1 記載の化合物。

5. R^1 が水素原子である請求項 1 記載の化合物。

6. 置換基を有していてもよいピリジルが置換基を有するピリジルである請求項 1 記載の化合物。

7. R^1 が水素原子のとき、置換基を有していてもよいピリジルが置換基を有するピリジルである請求項 1 記載の化合物。

8. R^1 がハロゲン原子である請求項 1 記載の化合物。

9. R^2 が置換基を有していてもよいピリジルである請求項 1 記載の化合物。

10. 10. R^2 が置換基を有するピリジルである請求項 1 記載の化合物。

11. R^2 が置換基を有していてもよい 2- または 4-ピリジルである請求項 1 記載の化合物。

12. R^2 がそれぞれ置換基を有していてもよいピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリルである請求項 1 記載の化合物。

13. R^2 が (i) ハロゲン原子、
 (ii) ハロゲン原子、 (ii) ヒドロキシ、 (iii) カルボキシ、 (iv) シアノ、 (v) カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ、 (vi) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 (vii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、 (viii) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 (ix) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、
 (x) (a) カルボキシを有していてもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル、
 (b) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (c) C_{6-10} アリアルスルホニルから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいカルバモイル、 (xi) カルボキシを有していてもよい 5 または 6 員飽和環状アミノ-カルボニル、 (xii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、 (xiii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、
 (xiv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、 (xv) C_{7-12} アラルキルチオ、 (xvi) C_{7-12} アラルキルスルフィニル、

- (xvii) C_{7-12} アラルキルスルホニル、(xviii) 5または6員芳香族複素環チオ、(xix) (a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(c) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、(d) C_{6-10} アリールカルボニル、(e) チエニルカルボニル、(f) C_{1-6} アルキルチオ
- 5 C_{1-6} アルキルカルボニル、(g) モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(h) C_{1-6} アルキルスルホニル、(i) C_{6-10} アリールスルホニル、(j) ジ- C_{1-6} アルキルホスホノ、(k) ジ- C_{1-6} アルキルチオホスホノおよび(l) C_{6-10} アリールカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(xx) フタルイミド、(xxi) C_{1-6} アルキルスルホニル
- 10 ルオキシ、(xxii) 5または6員芳香族複素環基、(xxiii) C_{1-6} アルキルを有していてもよいホスホノ、(xxiv) (a) C_{7-12} アラルキル、(b) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリールおよび(c) ヒドロキシから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノおよび(xxv) 5ないし7員環状アミノカルボニルから選ばれる1~5個の置換基を有して
- 15 てもよい C_{1-6} アルキル、
- (3) カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルケニル、
- (4) C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{6-10} アリール、
- (5) C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、フタルイミド、ジ-
- 20 C_{1-6} アルキルスルホンアミドおよびジ- C_{1-6} アルキルアミノメチレンスルホンアミドから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、
- (6) C_{1-6} アルキルチオを有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ、
- (7) C_{7-12} アラルキルオキシ、
- (8) モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、カルバモイルおよ
- 25 び C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、
- (9) モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、カルバモイルおよ

- びC₁₋₆アルコキシ-カルボニルを有していてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル、
- (10) モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシおよびC₁₋₆アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、
- 5 (11) ハロゲン原子、C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールチオ、
- (12) C₁₋₆アルキルを有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルフィニル、
- (13) C₁₋₆アルキルを有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル、
- 10 (14) カルボキシ、
- (15) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、
- (16) C₇₋₁₂アラルキルチオ、
- (17) C₇₋₁₂アラルキルスルフィニル、
- (18) C₇₋₁₂アラルキルスルホニル、
- 15 (19) C₁₋₆アルキル、C₇₋₁₂アラルキル、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルキル、カルボキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₆₋₁₀アリール-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニルおよびモノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ-カルボニルから
- 20 選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいアミノ、
- (20) (i) ハロゲン化されていてもよいC₆₋₁₀アリール、(ii) C₇₋₁₂アラルキル、(iii) ヒドロキシ、(iv) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルまたはカルボキシを有していてもよいC₁₋₆アルキル、(v) オキソ、(vi) C₁₋₆アルキル-カルボニル、(vii) C₆₋₁₀アリール-カルボニルおよび(viii) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよい5ないし7員飽和
- 25 環状アミノ、
- (21) (i) ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルコキシ-カ

ルボキサミドおよびヒドロキシから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) C_{7-12} アラルキルおよび(iii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル、

(22) 5ないし7員環状アミノ-カルボニル、

5 (23) C_{1-6} アルキルを有していてもよい5または6員芳香族複素環基、

(24) シアノ、

(25) C_{1-6} アルキルを有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基-チオ、

(26) C_{1-6} アルキルカルボニル、および

(27) オキソから選ばれる1~3個の置換基をそれぞれ有しているピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリルである請求項1記載の化合物。

14. R^2 が、(1) ハロゲン原子、

(2) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-

15 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ、5または6員飽和環状アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル-カルバモイル、 C_{6-10} アリールスルホニル-カルバモイル、
20 ル、および5ないし7員環状アミノ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(3) カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{2-6} アルケニル、

(4) C_{6-10} アリール、

25 (5) C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、フタルイミド、ジ- C_{1-6} アルキルスルホンアミドおよびジ- C_{1-6} アルキルアミノメチレンスルホンアミドから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、

- (6) C_{1-6} アルキルチオを有していてもよい C_{6-10} アリアルオキシ、
- (7) C_{7-12} アラルキルオキシ、
- (8) モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、
- 5 (9) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、
- (10) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、
- (11) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから
- 10 選ばれる置換基を有していてもよい C_{6-10} アリアルチオ、
- (12) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-10} アリアルスルフィニル、
- (13) C_{1-6} アルキルを有していてもよい C_{6-10} アリアルスルホニル、
- (14) カルボキシ、
- (15) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、
- 15 (16) C_{7-12} アラルキルチオ、
- (17) C_{7-12} アラルキルスルフィニル、
- (18) C_{7-12} アラルキルスルホニル、
- (19) C_{1-6} アルキル、 C_{7-12} アラルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-10} アリアル
- 20 -カルボニル、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニルおよびモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいアミノ、
- (20) ハロゲン化されていてもよい C_{6-10} アリアル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-10} アリアル-カルボニルおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから
- 25 選ばれる置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、
- (21) (i) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、アミノおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミドから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(ii) C_{7-12} アラルキルおよび (iii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイル、

(22) 5ないし7員環状アミノ-カルボニル、

(23) C_{1-6} アルキルを有していてもよいピリジル、チエニル、フリル、ピラゾ
5 リルまたはオキサゾリル、および

(24) オキソから選ばれる1~3個の置換基を有している、N-オキシド化されていてもよいピリジルである請求項1または請求項3記載の化合物。

1 5. R^2 が、(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキルおよびカルボキシ- C_{1-6} アルキルから選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいアミノ、
10

(3) C_{1-6} アルキルスルホニル、および(4) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキルチオから選ばれる1~2個の置換基を有していてもよいフリル、チエニル、ピロリル、キノリル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、テトラヒドロキノリルまたはチアゾリルである請求項1記載の化合物。

15 1 6. R^2 が、(1) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルオキシから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、

(2) カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{2-}
20 $_6$ アルケニル、

(3) モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルを有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ、

(4) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル、

25 (5) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノを有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、

(6) C_{7-12} アラルキルチオ、

- (7) C_{7-12} アラルキルスルフィニル、
 (8) C_{7-12} アラルキルスルホニル、
 (9) (i) ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシおよびアミノから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) C_{7-12} アラルキルおよび(iii) モノ
 5 -またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルから選ばれる置換基を有していてもよいカルバモイルおよび
 (10) 5ないし7員環状アミノ-カルボニルから選ばれる1~2個の置換基を有しているピリジルである請求項1記載の化合物。
- 1 7. R^1 が(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) ヒドロキシ、(4) ハ
 10 ロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(5) カルボキシ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルおよび C_{6-10} アリールから選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ、(6) C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(7) C_{3-6} シクロアルキル-カルバモイル、(8) 5または6員飽和環状アミノ-カルボニルまたは(9) カルボキシである請求項1記載の化合物。
- 15 1 8. R^1 が水素原子またはハロゲン原子である請求項1 6記載の化合物。
- 1 9. R^1 がハロゲン原子または水素原子、 R^2 が C_{1-6} アルキル、カルボキシ- C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルから選ばれる1~2個の置換基を有しているピリジルである請求項1記載の化合物。
- 2 0. 3-[6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)
 20 -2-ピリジル] プロピオン酸、
 3-[6-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-メチル-2-ピリジル] プロピオン酸、
 3-[2-(7-クロロ-4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-4-ピリジル] プロピオン酸、
 25 3-[6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)-2-ピリジル] プロピオン酸、
 3-[2-メチル-6-(4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル)

ル) -4-ピリジル] プロピオン酸、

3- [2- (7-クロロ-4-オキソ-4H-1, 3-ベンゾチアジン-2-イル) -6-メチル-4-ピリジル] プロピオン酸またはそれらの塩。

5 2 1. マクロファージ遊走阻止因子に結合する能力を有する請求項 1 記載の化合物。

2 2. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する医薬。

2 3. 細胞死抑制剤または細胞保護剤である請求項 2 2 記載の医薬。

2 4. アポトーシス抑制剤である請求項 2 2 記載の医薬。

10 2 5. 心筋細胞死抑制剤である請求項 2 3 記載の医薬。

2 6. 細胞死に起因する疾患の予防・治療剤である請求項 2 2 記載の医薬。

2 7. マクロファージ遊走阻止因子に起因する疾患の予防・治療剤である請求項 2 2 記載の医薬。

15 2 8. 循環器系疾患、骨・関節疾患、感染症疾患、炎症性腸疾患または腎疾患の予防・治療剤である請求項 2 2 記載の医薬。

2 9. 哺乳動物に対して、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患、骨・関節疾患、感染症疾患、炎症性腸疾患または腎疾患の予防・治療方法。

20 3 0. 循環器系疾患、骨・関節疾患、感染症疾患、炎症性腸疾患または腎疾患の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08866

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/5415, A61P1/00, 9/00, 9/08,
9/10, 13/12, 17/00, 19/00, 19/02, 25/00, 31/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D417/04, 417/14, A61K31/5415, A61P1/00, 9/00, 9/08,
9/10, 13/12, 17/00, 19/00, 19/02, 25/00, 31/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, Vol.51, abs. No.17927g-h	1, 3-7, 9-19, 22
A		2, 8, 20, 21, 23-28, 30
P, X	WO 02/18356 A1 (Takeda Chemical Ind., Ltd.), 07 March, 2002 (07.03.02), (Family: none)	1-28, 30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 November, 2002 (05.11.02)

Date of mailing of the international search report
19 November, 2002 (19.11.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08866

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 29

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 29 is relevant to method for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D417/04, 417/14, A61K31/5415, A61P1/00, 9/00, 9/08, 9/10, 13/12, 17/00, 19/00, 19/02, 25/00, 31/00, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D417/04, 417/14, A61K31/5415, A61P1/00, 9/00, 9/08, 9/10, 13/12, 17/00, 19/00, 19/02, 25/00, 31/00, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts, vol. 51, abs. no. 17927g-h	1, 3-7, 9-19, 22
A		2, 8, 20, 21, 23-28, 30
PX	WO 02/18356 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 2002. 03. 07 (ファミリーなし)	1-28, 30
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 05. 11. 02	国際調査報告の発送日 9.11.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保	4P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 29 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 29 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。